

PROTOCOLO DE PSORIASIS DE CASTILLA-LA MANCHA.

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Elaborado: Esther de Eusebio Murillo. María del Prado Sánchez Caminero. Elena Sánchez Lorenzo. María Rodríguez Vázquez.	Revisado: Esther de Eusebio Murillo. María del Prado Sánchez Caminero. Elena Sánchez Lorenzo. María Rodríguez Vázquez.	Aprobado: Esther de Eusebio Murillo. María del Prado Sánchez Caminero. Elena Sánchez Lorenzo. María Rodríguez Vázquez.	Modificaciones:
Fecha: 11.12.2023	Fecha: 11.12.2023	Fecha: 11.12.2023	Fecha:

ÍNDICE

1.	AUTORES	3
2.	OBJETIVO	3
3.	INTRODUCCIÓN	3
3.1.	<i>Epidemiología</i>	3
3.2.	<i>Etiopatogenia</i>	3
3.3.	<i>Formas Clínicas</i>	4
3.4.	<i>Comorbilidades</i>	4
3.5.	<i>Curso clínico de la enfermedad</i>	5
4.	JUSTIFICACIÓN y OBJETIVOS	5
4.1.	<u>Justificación</u>	5
4.2.	<u>Objetivos</u>	6
5.	METODOLOGÍA	6
6.	DIAGNÓSTICO	6
6.1.	<i>Severidad de la enfermedad. Escalas / índices de valoración</i>	6
6.2.	<i>Definición de enfermedad grave</i>	7
6.3.	<i>Objetivos terapéuticos</i>	8
6.4.	<i>Diagnóstico de comorbilidades</i>	8
7.	TRATAMIENTO	13
9.	SEGUIMIENTO	39
10.	BIBLIOGRAFÍA	41
11.	HISTÓRICO DE EDICIONES	41
12.	ANEXOS	42

1. AUTORES

Esther de Eusebio Murillo. Dermatología. Hospital Universitario de Guadalajara

María del Prado Sánchez Caminero. Dermatología. Hospital Universitario de Ciudad Real

Elena Sánchez Lorenzo. Dermatología. Hospital Universitario de Toledo.

María Rodríguez Vázquez. Dermatología: Hospital Universitario de Albacete

2. OBJETIVO

Proporcionar una herramienta para la evaluación y toma de decisiones terapéuticas, que optimice el control a largo plazo de la enfermedad, y mejore la calidad de vida de los enfermos de psoriasis.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel y las articulaciones principalmente, que afecta hasta a un 2% de la población caucásica, con dos picos de incidencia a los 15-20 años y los 55-60 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres.

3.2. Etiopatogenia

Se reconoce hoy en día como una enfermedad autoinflamatoria determinada por un componente genético y múltiples agentes ambientales (traumatismos, infecciones, fármacos, etc.).

Factores genéticos – El 40% de los individuos con psoriasis o artritis psoriásica tienen antecedentes familiares de psoriasis, pero no es una enfermedad genéticamente homogénea. Los estudios de asociación de genoma completo han identificado múltiples loci de susceptibilidad para la psoriasis, muchos de los cuales contienen genes implicados en la regulación del sistema inmunitario. El locus de mayor susceptibilidad para psoriasis es el HLA-Cw*06:02 pero se han mapeado por los menos 6 loci de susceptibilidad a la psoriasis denominados PSORS1 a PSORS6 si bien, junto con otros loci menos relevantes, solo consiguen explicar el 50% del componente hereditario de la psoriasis. Otros genes implicados en la psoriasis son los relacionados con la interleucina 23, los TNIP1 y TNFAIP3 o los genes que codifican la IL-4 y la IL-13 y el grupo de genes LCE del cromosoma 1q21.

Factores ambientales: Son factores de riesgo o agravantes de la psoriasis diversas situaciones médicas, conductuales y ambientales.

- Se reconocen como factores de riesgo conductuales relacionados con la psoriasis tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol.
- El tratamiento con fármacos, siendo los más frecuentemente implicados betabloqueantes, litio y antipalúdicos. Junto a ellos los inhibidores de los puntos de control se han revelado como fármacos que pueden causar o exacerbar una psoriasis y también, paradójicamente los fármacos anti-TNF utilizados para el tratamiento de la psoriasis entre otras patologías pueden inducir ocasionalmente brotes de psoriasis.
- Las infecciones, tanto bacterianas como víricas, pueden actuar como desencadenantes o agravantes de la psoriasis. Los brotes postestreptocócicos de psoriasis guttata y la aparición o empeoramiento de psoriasis asociada a la infección por el VIH son ejemplos de ello.

En la patogenia de la enfermedad participa una proliferación epidérmica marcada y un trastorno de la diferenciación con activación inmune de los queratinocitos, que se acompaña de numerosas alteraciones de naturaleza inflamatoria e inmunológica, con participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida.

Las células dendríticas mieloides tras activarse por diversas citoquinas como $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, e IL-6 producen IL-12 e IL-23 que inducen la diferenciación de linfocitos T naïve a LT helper Th1 y Th17.

Las células T a su vez, segregan mediadores (IL17a, IL17F e IL22) que activan los queratinocitos induciendo la producción de péptidos antimicrobianos endógenos (LL37, catelicidina y β -defensinas), citocinas proinflamatorias ($\text{TNF}\alpha$, IL1 β e IL 6), quimioquinas (CXCL8 a CXCL11 y CCL20) y proteínas S100. Estos mediadores solubles retroalimentan el ciclo patológico proinflamatorio y mantienen el infiltrado inflamatorio.

Los hallazgos histológicos clásicos de la psoriasis incluyen hiperplasia epidérmica uniforme, paraqueratosis (presencia de núcleos en el estrato córneo), exocitosis de neutrófilos en la epidermis llegando a formar microabcesos en el estrato córneo y adelgazamiento o ausencia de la capa de células granulosas. En la dermis aparece un infiltrado inflamatorio linfomonocitario y capilares tortuosos y dilatados en las papilas dérmicas

3.3. Formas Clínicas

. Existe una variedad de formas clínicas que además pueden variar en las diferentes áreas corporales.

- La forma más común de psoriasis es la forma en placas, que supone un 80-90% de los casos, caracterizada por placas bien delimitadas, eritematosas y cubiertas por escamas plateadas, de tamaño variable, que pueden aparecer en cualquier región del cuerpo pero tienen predisposición por la superficie extensora de los miembros, el tronco y el cuero cabelludo. Las lesiones pueden ser asintomáticas pero es frecuente el prurito asociado.
- Psoriasis guttata: Múltiples placas de aparición brusca de menos de 1 cm de diámetro distribuidas en tronco y extremidades. Suele aparecer como una erupción aguda en niños o adultos jóvenes sin antecedentes de psoriasis y suele existir una infección reciente normalmente faringitis estreptocócica.
- Psoriasis pustulosa: Es una forma de psoriasis que puede ser generalizada siendo la variante más grave con complicaciones potencialmente mortales y se denomina tipo von Zumbusch. También existen formas pustulosas localizadas como la pustulosis palmoplantar y la acrodermatitis continua de Hallopeau que afecta al extremo distal de los dedos.
- Psoriasis eritrodérmica: Afectación de al menos el 90% de la superficie corporal. Es poco frecuente pero los pacientes presentan alto riesgo de complicaciones sistémicas por pérdida de la función barrera cutánea.
- Localizaciones especiales:
 - Psoriasis invertida: Se localiza en pliegues y las lesiones carecen de escamas. La localización genital tiene especial repercusión en la calidad de vida del paciente.
 - Psoriasis ungueal: Presenta una especial asociación con la presencia de artropatía psoriásica. Las manifestaciones clínicas varían según la afectación sea de la matriz ungueal (piqueteado de la lámina ungueal), del lecho ungueal (discoloración en mancha de aceite) o del resto de estructuras ungueales (hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal, onicolisis)
 - Psoriasis palmoplantar. Puede ser pustulosa o no.

3.4. Comorbilidades

Cada vez hay más pruebas de que la psoriasis es un proceso inflamatorio sistémico con posible asociación a otras enfermedades circulatorias, articulares y metabólicas. Las comorbilidades son manifestaciones patológicas secundarias de la enfermedad primaria que se expresan en uno o varios

órganos con tiempo de aparición es variable, pero cuya repercusión desde el punto de vista sociosanitario puede ser incluso superior a la de la enfermedad índice. Algunos ejemplos de trastornos asociados a la psoriasis son la obesidad, el síndrome metabólico, la hipertensión, la diabetes, la aterosclerosis, los tumores malignos, los trastornos hepáticos y pulmonares, y las enfermedades psiquiátricas.

- La artritis psoriásica es una de las más importantes con un mecanismo patogénico común con la afectación cutánea. Afecta hasta a un 30% de los pacientes diagnosticados de psoriasis, con un inicio típico unos 7 a 12 años tras la clínica cutánea. Se manifiesta en forma de artritis seronegativa erosiva. Hasta el 50% de los casos a los 2 años presentan erosiones radiológicas con múltiples patrones de afectación tanto periférica como axial. Un rasgo característico es la afectación de la articulación interfalángica distal, dando lugar a dactilitis y la inflamación de tejidos blandos en el lugar de inserción del tendón en el hueso o entesitis. La prevalencia de afectación articular aumenta con la severidad y la duración de la psoriasis. Los pacientes con psoriasis de cuero cabelludo, onicopatía y afectación interglútea o perianal presentan mayor riesgo de esta complicación.
- Existe evidencia de la asociación de psoriasis moderada severa a diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y síndrome metabólico (SM). La psoriasis moderada y severa se asocia a un aumento de la inflamación sistémica y de los distintos FRCV (tabaquismo, obesidad, HTA, dislipemia y diabetes). Se ha confirmado un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica, ictus y mortalidad cardiovascular en pacientes con psoriasis y además se ha demostrado una correlación entre el riesgo de morbilidad cardiovascular y la severidad de la psoriasis.
- Existen también una serie de comorbilidades relacionadas con la pérdida de calidad de vida del paciente con psoriasis. La prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con psoriasis es elevada resultando ser un cuadro con elevado impacto psicosocial.
- Otros procesos asociados a la psoriasis son el riesgo de neoplasia (linfoma T cutáneo1), de enfermedad inflamatoria intestinal, de hígado graso no alcohólico y enfermedad renal.

3.5. Curso clínico de la enfermedad

La psoriasis es una enfermedad de curso crónico con variabilidad de formas clínicas y de severidad de las lesiones a lo largo de la vida del individuo. El carácter crónico de la enfermedad, el elevado impacto psicosocial y las comorbilidades asociadas obligan a tratamientos personalizados en cada caso.

4. JUSTIFICACIÓN y OBJETIVOS

4.1. Justificación

El desarrollo de un protocolo de tratamiento para la psoriasis viene determinado por factores que afectan tanto a los pacientes como al sistema de salud. La introducción de nuevos fármacos ha revolucionado el abordaje terapéutico de la psoriasis, ofreciendo opciones muy efectivas pero, al mismo tiempo, generando elevados costes económicos. La variabilidad clínica de la psoriasis, el impacto psicosocial de la enfermedad y las comorbilidades asociadas determinan la complejidad del manejo de la enfermedad, y la necesidad de un enfoque estandarizado y actualizado con pautas claras y eficientes que optimicen el uso de unos recursos limitados. La elaboración de un protocolo de tratamiento se presenta como una herramienta esencial para mejorar la calidad de atención, abordar áreas de incertidumbre y adaptarse a los cambios continuos en la evidencia científica, garantizando así un tratamiento efectivo y equitativo para todos los pacientes con psoriasis.

4.2. Objetivos

- Proporcionar un documento actualizado para la toma de decisiones a los profesionales del SESCAM implicados en el tratamiento de pacientes con psoriasis especialmente psoriasis moderada a grave. Establecer criterios de severidad, objetivos terapéuticos, definición de fracaso terapéutico y optimización terapéutica.
- Crear una herramienta de apoyo y consulta que facilite que cada paciente con psoriasis reciba el mejor tratamiento disponible en cada momento en función de las características de la enfermedad y las comorbilidades asociadas.
- Utilizar la eficiencia en la toma de decisiones como parámetro objetivo y medible para optimizar los resultados clínicos en términos de eficacia y seguridad.

5. METODOLOGÍA

Las 4 participantes en el desarrollo de este protocolo son dermatólogas de Hospitales de Castilla-La Mancha con especial dedicación a la psoriasis. Cada una de ellas ha elaborado una parte del protocolo y posteriormente se ha realizado una puesta en común. Se han adoptado las propuestas y se han realizado las modificaciones oportunas. Finalmente, todos los participantes han dado el visto bueno a la versión final del documento.

Se han utilizado como referencia la Actualización Práctica de las recomendaciones de Grupo de Psoriasis (GPS) de la Academia Española de Dermatología de 2021^{1,2}, las guía Euro-Gui-Derm 2020^{1,2} basada en las indicaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) en aquellos fármacos comercializados después de 2013 (año de inicio de publicación de los IPT por la AEMPS) y las Guías de Psoriasis de la Academia Americana de Dermatología^{1,2,4-9}. Por último, se ha tenido en cuenta el documento Refiter (Ruta de Eficiencia Terapéutica) elaborado por el Área de Farmacia de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha¹⁰.

Para el análisis de los fármacos se ha seguido un esquema uniforme en el que se describe la eficacia del fármaco en función de los ensayos clínicos, efectos secundarios, contraindicaciones absolutas y relativas y posicionamiento del fármaco en función del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento en los casos con autorización posterior a 2013, la guía europea de psoriasis (Euro-gui-derm) de 2022 y el metaanálisis en red de *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022¹¹

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico. En algunas situaciones puede estar indicada la biopsia cutánea:

- Manifestaciones atípicas
- Respuesta no esperada a los tratamientos
- Formas graves de psoriasis: psoriasis eritrodérmica y psoriasis pustulosa generalizada

6.1. Severidad de la enfermedad. Escalas / índices de valoración

Disponemos de diferentes índices para evaluar la gravedad de la psoriasis:

- Índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI)
- Porcentaje de superficie corporal afecta (BSA)
- Evaluación global del médico (PGA)
- Evaluación global del paciente (tPGA)
- El *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) es el índice más comúnmente usado para evaluar el impacto en la calidad de vida del paciente por la psoriasis. Es un cuestionario de 10 preguntas relacionadas con los síntomas, la salud mental, el impacto en la vida diaria, ocio, trabajo y escuela, relaciones personales y el tratamiento de la psoriasis
- En la evaluación de la gravedad se debe también considerar el impacto en el itinerario vital del paciente: discapacidad acumulada en el transcurso vital o *Cumulative Life Course Impairment* (CLCI)

Otros factores para considerar que pueden definir la enfermedad como grave y que no se recogen en los índices expuestos son:

- Localización de las lesiones: para evaluar localizaciones especiales como genital, cuero cabelludo y región palmoplantar se recomienda usar el PGA y en la psoriasis ungueal en NAPSI
- La sintomatología asociada: para evaluar el prurito se pueden usar escalas analógicas visuales
- La resistencia a tratamientos previos

6.2. Definición de enfermedad grave

El objetivo de definir la gravedad de la psoriasis es facilitar el manejo del paciente y la mejor evolución en cada situación. Se clasifica la psoriasis como moderada -grave cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- PASI > 10 o BSA > 10 o DLQI > 10
- Psoriasis que precisa tratamientos sistémicos en algún momento de la evolución (incluyendo tratamiento sistémico convencional, biológico o fototerapia)
- Psoriasis eritrodérmica
- Psoriasis pustulosa generalizada
- Psoriasis pustulosa localizada si esta se asocia a limitaciones funcionales o psicológicas
- Psoriasis que afecta a áreas expuestas, palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente
- Psoriasis que se asocia a artritis psoriásica

Son candidatos a tratamientos sistémicos:

1. Pacientes que cumplen al menos 1 de los siguientes parámetros objetivos: BSA > 10% o PASI > 10 o DLQI > 10
2. Psoriasis que afecta a localizaciones especiales como áreas expuestas (cara y dorso de manos), palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente.
3. Psoriasis que no puede controlarse con tratamiento tópico o fototerapia
4. Si consideramos la evaluación global del médico (PGA) como índice de evaluación de la gravedad de la psoriasis, un PGA ≥ 3 define psoriasis moderada – grave y la necesidad de tratamiento sistémico.

6.3. Objetivos terapéuticos

El PASI debe ser evaluado en todas las consultas para valorar la actividad de la enfermedad. También se pueden usar otros índices como el DLQI, el BSA y el PGA además del PASI

En el manejo actual de la psoriasis moderada grave se pueden establecer dos tipos de objetivos terapéuticos:

- Objetivo terapéutico óptimo o ideal: aclaramiento completo o PASI absoluto 0 o respuesta PASI 100 o PGA 0
- Objetivo clínicamente adecuado: PASI absoluto $\leq 2 - 3$ o respuesta PASI 90 o PGA ≤ 1

En la práctica clínica existen escenarios especiales (pacientes que han fracasado a varias terapias biológicas previas) donde pueden ser adecuados objetivos terapéuticos: PASI absoluto ≤ 5 o respuesta PASI 75

6.4. Diagnóstico de comorbilidades

6.4.1. Artritis psoriásica (APs)

La psoriasis asocia artritis psoriásica en un 30-33% de los pacientes. diagnóstico precoz de la APs es fundamental para una intervención temprana, modificar el curso de la enfermedad y evitar daños estructurales irreversibles.

El cuestionario PURE-4 (*Psoriatic arthritis Uncluttered screening Evaluation*) permite el diagnóstico precoz de APs por el dermatólogo. Se basa en los 4 dominios con mayor valor diagnóstico de APs: artritis inflamatoria, dactilitis, entesitis y artritis axial. Los pacientes con psoriasis y sospecha de APs deben ser derivados al reumatólogo cuando presenten, por lo menos, uno de los siguientes signos o síntomas:

- Dolor inflamatorio o nocturno del esqueleto axial.
- Dolor inflamatorio o inflamación articular periférica.
- Entesitis o signos clínicos que la sugieran (especialmente en tendón de Aquiles y fascia plantar).
- Dactilitis o signos clínicos que la sugieran.

En la exploración física se deben evaluar los dedos de las manos y los pies para descartar presencia de inflamación y las uñas de manos y pies y cuero cabelludo para diagnóstico de psoriasis ungueal y cuero cabelludo.

Ningún biomarcador sérico aporta información suficiente para establecer un diagnóstico definitivo de APs. Si el dermatólogo solicita alguna prueba de laboratorio antes de la derivación al reumatólogo, los siguientes biomarcadores podrían contribuir a complementar los resultados de la exploración clínica y acelerar el diagnóstico: factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR) y HLA-B27 (sólo si existe dolor axial). Si no es posible solicitar las tres pruebas, se recomienda hacer la PCR como prueba complementaria de elección

6.4.2. Comorbilidades metabólicas

1. Obesidad : El diagnóstico de obesidad se realiza en función del índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula mediante la fórmula: peso en kg/talla en m^2 . Los criterios de clasificación son:
 - normopeso: IMC 18,5-24,9 kg/ m^2

- sobrepeso: IMC 25,0-29,9 kg/m²
- obesidad de tipo I: IMC 30,0- 34,9 kg/m²
- obesidad de tipo II: IMC 35,0-39,9 kg/m²
- obesidad mórbida: IMC > 40,0.

Para la población infantil y juvenil, se utilizan como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores específicos por edad y sexo del percentil 85 y 97 del IMC.

Según el perímetro abdominal, la obesidad puede clasificarse en obesidad central o periférica, comportando un riesgo cardiovascular mayor la primera. Se define obesidad central si el perímetro abdominal es > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres

Existe una asociación significativa entre psoriasis (tanto en adultos como en niños) y obesidad, incluso entre psoriasis y sobrepeso. El riesgo de presentar obesidad o sobrepeso aumenta con la gravedad de la psoriasis. Además, influye negativamente en la eficacia de los fármacos para la psoriasis. Los pacientes con obesidad tipo 1 o mayor (BMI 30mg/ m²) y/o obesidad abdominal deben ser derivados a su médico de familia u otro especialista para el control del peso

2. Diabetes mellitus (DM): Existe una asociación significativa entre DM y psoriasis. Además, la obesidad es un factor de riesgo para resistencia periférica a la insulina y como consecuencia de DM tipo 2. En la consulta de dermatología se debe preguntar por antecedentes familiares y personales de DM y si toma tratamientos para DM. El estudio analítico inicial debe incluir glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA_{1C})

Según la American Diabetes Association, se considera DM alguna de las situaciones siguientes:

- a. HbA_{1C} ≥ 6,5%
- b. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
- c. Síntomas clásicos de hiperglucemia + una glucemia (tomada al azar a cualquier hora, independiente de la ingesta) en plasma ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Los pacientes que presenten alguna de las situaciones anteriores deben ser derivados al médico de familia o especialista que se considere para tratamiento y control de DM

Se deben derivar también los pacientes que en dos analíticas consecutivas presenten criterios de prediabetes: HbA_{1C} ≥ 5,7- < 6,5% o glucemia en ayunas entre 100 mg/dl (6,1 mmol/l) y 125 mg/dl (7,0 mmol/l).

3. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) consiste en la suma de varios trastornos muy prevalentes y que son factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular y de la DM tipo 2. Existen varias definiciones: (Criterios de síndrome metabólico de la International Diabetes Federation (2005):

- Obesidad abdominal (cintura: > 94 cm en varones o > 80 cm en mujeres) y 2 o más de las situaciones clínicas siguientes:
- - TG > 150 mg/dl o tratamiento específico
 - HDL < 40 en varones o < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico

- PA > 130/85 mmHg o tratamiento por HTA
- Glucemia basal > 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus

Existe una mayor prevalencia de SM en pacientes con psoriasis, especialmente en pacientes con enfermedad grave.

En consulta se debe hacer una anamnesis específica de DM, HTA, obesidad y dislipemia. Se debe medir la presión arterial (PA). La estatura, el peso, el IMC y el perímetro abdominal. Se debe solicitar analítica inicial que incluya glucemia plasmática en ayunas, HBA1c, TG, colesterol total, HDL colesterol y LDL colesterol.

Los pacientes que cumplan criterios de SM deben ser derivados a su médico de familia o al especialista para confirmar el diagnóstico y establecer un plan de tratamiento adecuado.

Los pacientes con diagnóstico previo o actual de SM hay que incidir en la importancia de seguir el tratamiento prescrito así, como las recomendaciones de hábitos de vida saludable: dieta adecuada, ejercicio regular, dejar de fumar y bienestar mental.

Enfermedad y riesgo cardiovascular

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo relativo 2-3 veces mayor que la población general de desarrollar eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular comparado con la población general. Este riesgo está directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad.

La asociación psoriasis y enfermedad cardiovascular se debe a la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (componentes del síndrome metabólico) y a la naturaleza inflamatoria sistémica de la enfermedad.

En consulta se debe realizar una cuidadosa historia clínica en los pacientes con psoriasis para descartar enfermedad cardiovascular:

- Si se detectan síntomas o signos de enfermedad cardiovascular, derivar al paciente al especialista correspondiente
- Si no se detectan síntomas ni signos de enfermedad cardiovascular, evaluar los factores de riesgo cardiovascular (ver apartados anteriores) y derivar al médico de familia o especialista correspondiente confirmar diagnóstico y tratamiento.
- Se deben ofrecer consejos de hábitos de estilo de vida saludable en relación con la dieta, el ejercicio y el tabaco.

Hígado graso no alcohólico

En hígado graso no alcohólico (HGNA) es la alteración hepática más frecuentes en los países occidentales. Comprende varias situaciones clínicas de diferente gravedad:

- HGNA simple
- HGNA con hepatitis o esteatohepatitis
- HGNA con fibrosis o cirrosis con riesgo de desarrollar hepatocarcinoma

Se trata de un proceso asintomático que se debe sospechar en pacientes sin antecedentes de abuso de alcohol ni de hepatitis con:

- a) Elevación discreta de transaminasas (GOT y GPT) con cociente GOT/GPT >1. Pueden elevarse también la fosfatasa alcalina (FA) y GGT. La elevación de estos parámetros no debe ser superior a 3 veces el límite superior de la normalidad
- b) Presencia de esteatosis hepática en ecografía
- c) Presencia de síntomas inespecíficos de afectación hepática: astenia, hepatomegalia, trastornos del sueño...

La presencia de HGNA está asociada a obesidad, resistencia a la insulina, HTA, dislipemia y en general a síndrome metabólico y se ha demostrado una mayor prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis

En la consulta de dermatología se debe investigar la presencia de HGNA, y recoger antecedentes de abuso de alcohol y fármacos hepatotóxicos. En analítica inicial se deben determinar parámetros de función hepática: GOT, GPT, GGT y FA

En el caso de pacientes con factores de riesgo de HGNA (obesidad, HTA, dislipemia, resistencia a la insulina y sd metabólico) con elevación de al menos uno de los parámetros analíticos en 2 determinaciones consecutivas se derivar al especialista en Gastroenterología. No está indicada la realización de ecografía hepática ya que no siempre es visible con esta prueba de imagen, por lo que se deja a juicio del especialista la solicitud de pruebas de imagen

2. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Existe una mayor prevalencia de EII en los pacientes con psoriasis. Además, se han descrito nuevos casos de EII con el uso de inhibidores de IL-17 en el tratamiento de la psoriasis y empeoramiento de EEII previa con secukinumab y brodalumab. Por otro lado, muchos de los fármacos que se usan para tratar psoriasis también están indicados en el tratamiento de EII.

En consulta se debe preguntar por antecedentes personales y familiares de EII:

- Si el paciente está diagnosticado de EII se debe consensuar el manejo con el especialista en Gastroenterología.
- Si no hay diagnóstico previo de EII se debe preguntar por síntomas gastrointestinales: diarrea, sangres en heces, dolor o hemorragia rectal, urgencia para defecar, tenesmo rectal, calambres y dolor abdominal. Si alguno de los síntomas está presente, se debe derivar al especialista en Gastroenterología para estudio
- Si el paciente tiene antecedentes familiares de EII o espondiloartritis hay que prestar especial atención.

Enfermedad renal

Muchas comorbilidades asociadas a la psoriasis como HTA, enfermedad vascular y DM pueden afectar negativamente a la función renal. Además, existe una asociación independiente de psoriasis con enfermedad renal crónica. En la consulta de dermatología se debe investigar la presencia de enfermedad renal, HTA, DM y enfermedad vascular y recoger antecedentes de uso de fármacos nefrotóxicos (AINEs y ciclosporina)

En analítica inicial se debe determinar parámetro de función renal: creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático de orina y sedimento y medición de PA. Si se detecta aumento de creatinina, disminución de la tasa de filtrado glomerular o alteraciones del sistemático de orina el paciente debe ser remitido al especialista en Nefrología

Cáncer

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo aumentado de desarrollar determinados tumores fundamentalmente linfomas y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) (carcinoma basocelular y espinocelular).

El dermatólogo debe estar atento ante la presencia de síntomas o signos como adenopatías, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, cansancio, tos o disnea. No existen pruebas analíticas complementarias específicas de linfoma. Ante la sospecha clínica de linfoma o presencia de adenopatías indoloras el paciente debe ser remitido al especialista en Hematología

En todos los pacientes con psoriasis moderada grave, y particularmente en aquéllos que han recibido tratamiento inmunosupresor (sobre todo ciclosporina) o tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de CCNM en la consulta inicial. Se deben hacer recomendaciones de protección solar para la prevención de CCNM.

No existe evidencia que asocie el uso de terapias biológicas con la aparición de cáncer *de novo* o recurrencia de cánceres previos. Los pacientes con psoriasis con manifestaciones clínicas atípicas o que no responden de forma esperada a los tratamientos pautados, deben someterse a una biopsia cutánea para descartar linfoma cutáneo

Comorbilidades psiquiátricas

Los pacientes con psoriasis presentan una mayor incidencia de comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión. En general todas las intervenciones terapéuticas efectivas para la psoriasis mejoran las comorbilidades psiquiátricas.

Se les debe preguntar en la consulta acerca de síntomas o signos de ansiedad y depresión. Si son positivos o se detecta ideación suicida deben ser remitidos al especialista en Salud Mental para evaluación y tratamiento

Gestión de riesgos

Hepatitis víricas

Se debe realizar el cribado para la hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) y C previo al inicio de terapias sistémicas.

Nos podemos encontrar diferentes situaciones:

- HBsAg/Anti HBc -: se debe vacunar. La 1ª dosis (o dosis de refuerzo) debe ser administrada antes de iniciar el tratamiento
- HBsAg+ y anti HBc +: infección activa. Derivar al hepatólogo. Iniciar tratamiento antivírico antes de tratamiento biológico
- HBsAg- y anti HBc +: solicitar DNA viral. Si DNA- iniciar tratamiento biológico y seguimiento por hepatólogo

Si VHC+ derivar al hepatólogo

El resto de vacunas en pacientes con tratamiento inmunosupresor no se consideran objeto de este protocolo.

Tuberculosis

Se debe realizar un cribado de tuberculosis (TBC) activa o latente previo a cualquier tratamiento sistémico inmunosupresor (biológico o no) para psoriasis. Este cribado debe incluir:

- Anamnesis: Síntomas de TBC, antecedentes de TBC y tratamiento adecuado, contacto con TBC
- Exploración física
- Rx tórax
- Mantoux y/o IGRA:
 - o Si se realiza Mantoux e IGRA se debe extraer el IGRA inmediatamente después de que se evalúe el Mantoux. Si la extracción se retrasa más de 3 días, el Mantoux puede aumentar el IGRA y dar un falso +.
 - o En vacunados de BCG es preferible realizar sólo IGRA

Si en el cribado se detecta TBC latente, se debe realizar profilaxis con isoniacida que se debe iniciar 1 mes antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y mantener durante 9 meses

Si se detecta TBC activa el paciente debe ser remitido al especialista de Neumología para confirmar el diagnóstico y tratamiento

7. TRATAMIENTO

El tratamiento de la psoriasis debe abordar los aspectos físicos y psicosociales de la enfermedad.

La elección del tratamiento más adecuado debe hacerse según la severidad de la enfermedad, las comorbilidades relevantes asociadas y la respuesta individual del paciente. En los casos de psoriasis moderada-severa además hay que considerar el elevado coste económico de las terapias biológicas y utilizar criterios de eficiencia.

La elección del tratamiento a emplear y del objetivo terapéutico a conseguir debe ser individualizada en cada caso. El objetivo es conseguir una afectación cutánea mínima o nula, con una pauta de tratamiento bien tolerada. La respuesta aceptable para la psoriasis en placas después de tres meses de tratamiento es una afectación de menos del 3% de la superficie corporal o una mejoría del 75% en comparación con el estado inicial, y el objetivo de respuesta después de seis meses como un 1% de la superficie corporal. Pero algunos pacientes toleran bien un mayor grado de afectación cutánea y un enfoque terapéutico menos agresivo. También deben considerarse objetivos menos ambiciosos en pacientes con cuadros muy severos y que han fallado a múltiples tratamientos previamente.

En el proceso de elección del tratamiento para cada paciente deben tenerse en cuenta, en todo momento, los aspectos psicosociales de la enfermedad. Debemos ser empáticos y dedicar tiempo al paciente, para transmitirle que el objetivo del tratamiento es el control de la enfermedad y que disponemos de herramientas adecuadas para ello. El paciente debe ser consciente, en cualquier caso, de que se trata de una enfermedad crónica que no tiene cura. Por último, hay que identificar aquellos pacientes en los que la enfermedad produce una discapacidad psicosocial significativa, y que podrían beneficiarse de apoyo psicológico o fármacos psicoactivos asociados al tratamiento de la psoriasis.

7.1. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS LEVE. TRATAMIENTO TÓPICO

Los pacientes con psoriasis leve son aquellos con afectación de menos del 5-10% de la superficie corporal, o afectación de localizaciones especiales que producen compromiso funcional como uñas o

palmo-plantar, o estético, como cara o genitales. Los tratamientos tópicos también se utilizan como tratamiento complementario en lesiones resistentes, en pacientes con psoriasis severa que están recibiendo tratamiento sistémico o fototerapia.

La base del tratamiento tópico son los corticoides y los emolientes. Junto a ellos, los análogos de la vitamina D cacipotriol y calcitriol, los derivados del alquitrán y los retinoides tópicos (tazaroteno). Para las zonas faciales o intertriginosas, pueden utilizarse tacrolimus o pimecrolimus tópicos como alternativas o como agentes ahorradores de corticoides, aunque la mejoría puede no ser tan rápida.

La adherencia al tratamiento tópico puede ser un obstáculo importante y se debe mantener un régimen de tratamiento sencillo y utilizar vehículos de tratamiento que no sean excesivamente untuosos o poco aceptables para el paciente.

7.2. FOTOTERAPIA

La radiación UV actúa sobre en las lesiones de psoriasis a través de efectos antiproliferativos (ralentizando la queratinización) y antiinflamatorios (induciendo la apoptosis de las células T patógenas de las placas psoriásicas). La terapia con luz UV tiene, como efecto secundario principal, el fotodaño y aumento de riesgo de neoplasias malignas cutáneas.

Las dosis terapéuticas de luz UV pueden administrarse como fototerapia ultravioleta B (UVB) de banda estrecha, fototerapia UVB de banda ancha, o fotoquimioterapia oral o de baño con psoraleno más ultravioleta A (PUVA).

Tanto la fototerapia como la fotoquimioterapia en consulta requieren la supervisión de un dermatólogo formado en estas modalidades de tratamiento. A pesar de su alta eficacia y seguridad, su uso ha disminuido tras la aparición de las nuevas terapias biológicas.

La fototerapia suele administrarse tres veces por semana durante la fase de tratamiento. Una vez obtenida una respuesta satisfactoria, la frecuencia del tratamiento puede reducirse. La selección entre las modalidades de fototerapia se basa en la consideración de la eficacia, la seguridad, la disponibilidad. En general, se prefiere la UVB de banda estrecha por ser más sencilla de utilizar y presentar menos efectos adversos.

Alternativas a la fototerapia convencional son la fototerapia domiciliaria: una unidad de fototerapia UVB domiciliaria prescrita por el médico tratante, o el laser de excímeros, que emite luz UVB de 308 nm y se aplica solo en las zonas afectas, aunque con dosis considerablemente más altas que la UVB de banda estrecha convencional.

7.3. TRATAMIENTO SISTÉMICO CONVENCIONAL/CLÁSICO

7.3.1. METOTREXATO

Es un antagonista del ácido fólico, se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la psoriasis, la artritis psoriásica y la onicopatía psoriásica durante más de 50 años. Actúa sobre las células T activadas que intervienen en la patogenia de la psoriasis.

Eficacia: En un ensayo, se asignó aleatoriamente a 271 pacientes con psoriasis en placas de moderada

a grave a recibir metotrexato oral (7,5 a 25 mg por semana), adalimumab (40 mg cada dos semanas) o placebo. Después de 16 semanas, la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 75 con metotrexato fue mayor que con placebo, pero menor que con adalimumab (36, 19 y 80%, respectivamente). Un ensayo aleatorizado controlado con placebo que evaluó el metotrexato subcutáneo (17,5 a 22,5 mg por semana) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave halló una tasa de eficacia similar. Al cabo de 16 semanas, 37 de 91 pacientes (41%) del grupo de metotrexato alcanzaron un PASI 75, frente a 3 de 29 pacientes (10%) del grupo placebo.

Posología: Se administra en régimen intermitente de una vez a la semana. Puede ser oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea. La dosis habitual oscila entre 7,5 y 25 mg por semana. El tratamiento suele iniciarse con 10 a 15 mg semanales. Los pacientes de edad avanzada y otros pacientes con función renal disminuida presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica y pueden recibir una dosis única de prueba de 5 mg con análisis de sangre una semana más tarde, seguida de una titulación ascendente y una estrecha vigilancia de la toxicidad. Puede utilizarse metotrexato subcutáneo siendo útil cuando se necesitan dosis superiores a 15 mg/semana, ya que el metabolismo hepático puede limitar la biodisponibilidad de dosis más altas de metotrexato.

Efectos adversos y precauciones de uso: El metotrexato tiene múltiples contraindicaciones. Es necesario vigilar la supresión de la médula ósea y la hepatotoxicidad durante el tratamiento. El ácido fólico, 1 mg al día, protege frente a algunos de los efectos secundarios habituales observados con dosis bajas de metotrexato, como la estomatitis pero no frente a la toxicidad pulmonar, y dudosamente frente a la toxicidad hepática. El consumo de alcohol, diabetes, hepatitis crónica, obesidad aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por metotrexato. En paciente ancianos con hipoalbuminemia o función renal disminuída aumenta el riesgo de efectos adversos. Es un fármaco teratógeno en la mujer y el varón.

Contraindicaciones absolutas: Las contraindicaciones absolutas incluyen el embarazo, la lactancia, el alcoholismo, la hepatopatía alcohólica u otra enfermedad hepática crónica, los síndromes de inmunodeficiencia, la hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia significativa, función pulmonar alterada o hipersensibilidad al metotrexato.

Contraindicaciones relativas: Enfermedad hepática o renal, edad avanzada, colitis ulcerosa, historia de hepatitis, deseo gestacional, gastritis, obesidad, diabetes, neoplasias previas.

Interacciones con fármacos: Los antiinflamatorios no esteroideos, Salicilatos, sulfamidas, difenilhidantoína, y algunos antibióticos aumentan el riesgo de toxicidad por metotrexato.

Posicionamiento:

- **Guía Europea:** Primera línea de tratamiento
- **Meta-análisis en red:** Sólo es superior en PASI 90 a metil-fumarato y ciclosporina de todos los sistémicos y biológicos aprobados por la EMA.

7.3.2. CICLOSPORINA

Actúa como supresor de células T ciclosporina y es eficaz en pacientes con psoriasis grave

Posología: Las dosis habituales oscilan entre 3 y 5 mg/kg al día por vía oral. La mejoría suele

observarse al cabo de cuatro semanas de tratamiento.

Eficacia: En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, tras ocho semanas de tratamiento con 3, 5 ó 7,5 mg/kg de ciclosporina al día, el 36, 65 y 80% de los pacientes, respectivamente, se consideraron libres o casi libres de psoriasis. Los tres regímenes fueron superiores a placebo, y los pacientes que recibieron la dosis de 5 mg tuvieron mejor balance entre eficacia y efectos adversos.

Efectos secundarios: La toxicidad renal y la hipertensión arterial son efectos adversos frecuentes y limitan el uso a largo plazo de la ciclosporina en pacientes con psoriasis. Los efectos adversos se relacionan estrechamente con la dosis administrada y la duración del tratamiento. En los casos de tratamiento de larga duración por ejemplo 2 años la alteración renal puede ser irreversible. El daño renal es más frecuente en pacientes obesos y de edad avanzada. Por otra parte y de forma similar a otros fármacos inmunosupresores, el tratamiento con ciclosporina aumenta el riesgo de neoplasias linfoproliferativas y otros tumores malignos sobre todo cutáneos. Infecciones: Bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de infección por VHB, VHC y VPH. Otros efectos adversos son la hiperplasia gingival, hipertrichosis, parestesias en relación con disminución de niveles de magnesio en sangre.

Contraindicaciones del tratamiento con ciclosporina incluyen el tratamiento previo con PUVA, insuficiencia renal, hipertensión arterial no controlada, neoplasias malignas, infecciones, enfermedad hepática, lactancia e hipersensibilidad a la ciclosporina.

Interacciones con fármacos: A diferencia de otros tratamientos de la psoriasis, presenta múltiples interacciones farmacológicas. La ciclosporina se metaboliza a través de la enzima hepática citocromo P-450 (CYP3A). Todos los fármacos que inhiben la enzima aumentan los niveles de ciclosporina y los que la inducen disminuyen los niveles de ciclosporina.

Posicionamiento:

- Guía Europea: Primera línea de fármacos sistémicos
- Metanálisis en red: Sólo supera en eficacia a metil-fumarato.

7.3.3. ACITRETINO

El acitretino es un retinoide sistémicos (derivado de la vitamina A) que se utiliza en pacientes con psoriasis grave, incluidas las formas pustulosa y eritrodérmica, y en pacientes con psoriasis asociada al VIH.

Eficacia: En un estudio piloto, 6 de 11 pacientes con psoriasis e infección por el VIH obtuvieron resultados de buenos a excelentes con el tratamiento de acitretino, y cuatro de ellos lograron la desaparición completa de su enfermedad cutánea. La dosis habitual de acitretino oscila entre 25 mg en días alternos y 50 mg al día. El inicio del efecto es relativamente lento, y la mejoría global puede no ser evidente hasta pasados de tres a seis meses. Puede utilizarse en combinación con UVB o psoraleno más terapia ultravioleta A (PUVA). Utilizada de este modo, los pacientes presentan mayores tasas de respuesta que utilizando la fototerapia y el acitretino por separado.

Efectos adversos: Es necesario vigilar la hipertrigliceridemia y la hepatotoxicidad. Los efectos secundarios más frecuentes son la queilitis y la alopecia. La acitretina es teratogénica; sólo está indicada en varones y en mujeres sin potencial reproductivo. El embarazo está contraindicado durante los tres años siguientes a la interrupción del fármaco. En niños en tratamiento con acitretino se recomienda monitorizar el crecimiento de forma regular.

Contraindicaciones: Hipertrigliceridemia o insuficiencia renal o hepática. Embarazo, lactancia y deseo gestacional, alcoholismo, diabetes, historia de pancreatitis.

No es necesario interrumpir el tratamiento en caso de cirugía electiva.

Interacciones con fármacos: El tratamiento concomitante con metotrexato y derivados imidazólicos antifúngicos puede aumentar la hepatotoxicidad. El uso concomitante con tetraciclinas puede producir hipertensión intracraneal. El uso concomitante con hipolipemiantes puede producir miotoxicidad. Los anovulatorios con dosis bajas de progesterona pueden tener un efecto anticonceptivo insuficiente.

Posicionamiento:

- Guía Europea: Primera línea de tratamiento
- Meta-análisis en red: Es el fármaco con menor eficacia de todos los sistémicos y biológicos analizados.

7.3.4. DIMETILFUMARATO

Es un profármaco que se administra vía oral.

Posología: La dosis debe ajustarse de forma individualizada en cada paciente y oscila de 30 mg/día a 720 mg/día.

Eficacia: En un ensayo aleatorizado de 60 pacientes con psoriasis de moderada a grave, las reducciones de la gravedad de la enfermedad tras el tratamiento con ésteres de ácido fumárico fueron similares a las observadas con el tratamiento con metotrexato. Se están realizando más ensayos con fumaratos.

Efectos secundarios: El efecto secundario más frecuente es la diarrea y el flushing. La linfopenia, leucopenia, eosinofilia y proteinuria son efectos secundarios ocasionales del tratamiento con ésteres del ácido fumárico que desaparecen al discontinuar el tratamiento. En 2013, se notificaron dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que continuaron recibiendo tratamiento a largo plazo con ésteres de ácido fumárico a pesar del desarrollo de linfopenia grave. Estos pacientes no tenían otras causas conocidas de inmunodeficiencia. También se han notificado casos de LMP en el contexto del tratamiento de la psoriasis con ácido fumárico en pacientes sin linfocitopenia grave.

- Contraindicaciones absolutas: Enfermedad renal, hepática o gastrointestinal. Embarazo y lactancia por ausencia de experiencia clínica.
- Contraindicaciones relativas: Enfermedades hematológicas

Posicionamiento:

- **Guía Europea 2022:** Primera línea de tratamiento
- **Metaanálisis en red:** Segundo fármaco con menor eficacia de todos los que tienen indicación de tratamiento de psoriasis moderada-severa, sólo por detrás de acitretino.

7.4. FÁRMACOS BIOLÓGICOS

7.4.1. Anti TNF

7.4.1.1. INFLIXIMAB (REMICADE®, AVSOLA®, INFLECTRA®, RENFLEXIS®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que bloquea la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Está indicado en el tratamiento de la psoriasis moderada severa en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico, entre ellos ciclosporina, MTX o PUVA. Tiene indicación en artritis psoriásica y no tiene indicación en edad pediátrica.

Posología: Se administra en infusión intravenosa continua en un periodo que durará aproximadamente 2 horas. Dosis inicial de 5mg/kg de peso, seguida de dosis adicionales de 5mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas

Eficacia ensayos clínicos:

Efectos adversos y precauciones de uso: Los efectos adversos más comunes incluyen las reacciones infusionales y las infecciones. Otras menos comunes como las infecciones oportunistas, como la tuberculosis. Muy infrecuentes son las reacciones como son la toxicidad hepática, linfomas u otros tumores malignos o el fallo cardíaco congestivo, en cuyo caso esta relación esta menos clara y se recomienda precaución en el caso de los pacientes en tratamiento. Están descritos la aparición de anticuerpos anti nucleares y anti-dsDNA con la aparición de lesiones lupus-like en piel, así como psoriasis paradójica.

En caso de precisarse cirugía durante el tratamiento con infliximab en caso de cirugías electivas el fármaco debe discontinuarse entre las 2 y las 8 semanas previas y posteriores a la cirugía. Deben de tenerse en cuenta los factores propios del paciente que puedan suponer más riesgo de infección o complicaciones durante el procedimiento,

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa activa. Infección activa grave, sepsis, o infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA. Hepatitis B crónica activa. Hipersensibilidad a infliximab.
- **Contraindicaciones relativas:** Embarazo y lactancia. Tuberculosis latente. Historia de infección severa recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes procedentes de áreas endémicas de tuberculosis o histoplasmosis. Pacientes con psoriasis concomitante con LES o EM. En los pacientes que han recibido de 200 tratamientos de PUVA especialmente si posteriormente han seguido tratamiento con ciclosporina, aumenta el riesgo de neoplasias cutáneas. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

Interacciones farmacológicas: no se han descrito interacciones con el metabolismo de otros fármacos. Debe tenerse en cuenta su uso concomitante con otros fármacos inmunosupresores por un incremento del riesgo de infecciones.

Posicionamiento:

- Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Se posiciona en 2ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional según la indicación de la EMA.
- Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCOAM. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse

como las terapias más indicadas para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). Existe infliximab biosimilar y por tanto se considera 1ª línea de tratamiento.

- Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 infliximab fue el fármaco con mayor eficacia de todos los analizados y el segundo fármaco tras certolizumab con menos efectos adversos.

7.4.1.2. ETANERCEPT (Enbrel®, Erelzi®, Eticovo®)

Es una proteína soluble de fusión del receptor TNF p75 que consiste en dos receptores TNF p75 unidos a la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) obtenida por tecnología del ADN recombinante. Tiene indicación en psoriasis moderada severa en adultos que no han respondido, son intolerantes o tienen contraindicación para el tratamiento sistémico convencional. Tiene indicación también en artritis psoriásica y en edad pediátrica.

Posología: En psoriasis se administra por vía subcutánea 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. Si Enbrel no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, se deberá valorar el cambio de tratamiento.

Eficacia según ensayos clínicos: Un ensayo aleatorizado de etanercept en 652 pacientes adultos con psoriasis en placas que afectaba al menos al 10% de la superficie corporal demostró que tres dosis diferentes de etanercept subcutáneo (25 mg semanales, 25 mg dos veces por semana, 50 mg dos veces por semana y placebo) producían tras 12 semanas, una mejoría de al menos el 75% en la puntuación PASI en el 14, 34, 49 y 4%, respectivamente. Tras 24 semanas, se observó tal mejoría en el 25, 44 y 59 por ciento, respectivamente (ningún paciente recibió placebo durante más de 12 semanas). La seguridad a largo plazo de etanercept en psoriasis está avalada por un estudio de 96 semanas con etanercept 50 mg dos veces por semana.

Efectos adversos: Por efecto de clase, anti TNF, etanercept se ha visto asociado a un empeoramiento de enfermedades desmielinizantes y esclerosis múltiple, ha sido asociado a un empeoramiento de la función cardíaca en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca con una clase III y IV de la NYHA. Se ha visto en los pacientes tratados con el fármaco la aparición de anticuerpos anti nucleares y antiDNAs que suelen desaparecer una vez se retira el fármaco, mientras que patologías autoinmunes inducidas por el fármaco son raras. Si se ha visto asociada a casos de psoriasis paradójica, 1.5-5% de los pacientes tratados con antiTNF, de los que un 52% de los casos son psoriasis palmo-plantar, 49% psoriasis en placa y 15% psoriasis guttata.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa. Infección activa grave o sepsis. La presencia de infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. Tuberculosis latente. Historia de infección severa recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes con esclerosis múltiple. Mas de 200 tratamientos de PUVA especialmente si han seguido tratamiento con ciclosporina. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

En caso de cirugías electivas el fármaco deberá suspenderse de 3 a 5 semi vidas del fármaco especialmente en diabéticos o en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infección.

Interacciones farmacológicas. No se han visto interacciones farmacológicas. Su uso asociado al de otros inmunosupresores puede incrementar el riesgo de infecciones.

Posicionamiento.

- Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Se posiciona en 2ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional según la indicación de la EMA.
- Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCO. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficaces para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). Existe etanercept biosimilar y por tanto se considera 1ª línea de tratamiento.
- Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 etanercept ocupa la posición 12 de 15 fármacos analizados. Sólo presenta PASI 90 superior a ciclosporina y dimetilti fumarato.

7.4.1.3. ADALIMUMAB (Abrilada®, Amjevita®, Cyltezo®, Hadlima®, Hulio®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Yusimry®)

Anticuerpo monoclonal humano, recombinante específico frente al factor de necrosis tumoral (TNF). Se une con gran especificidad y afinidad al TNF, bloquea la función biológica del TNF soluble y unido a membranas. Está indicado en adultos. Está indicado en psoriasis en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Tiene indicación pediátrica en niños ≥ 4 años y en artritis psoriásica.

Eficacia según ensayos clínicos: En un ensayo aleatorizado en 147 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave comparó adalimumab mediante inyección subcutánea 40 mg cada dos semanas, 40 mg semanalmente y placebo. Al cabo de 12 semanas, los pacientes tratados con adalimumab cada dos semanas o semanalmente alcanzaron un PASI 75 (53% y 80%, respectivamente) frente al 4% con placebo. En una extensión abierta del estudio, las mejorías se mantuvieron durante 60 semanas.

Efectos adversos y precauciones de uso. El efecto adverso más frecuente son las reacciones en el punto de inyección (eritema, picor, dolor, inflamación y hemorragia). Respecto a las infecciones las más frecuentes descritas son las del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. También se han descrito otras más graves como endocarditis, neumonía, artritis séptica, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis. Pueden verse leucopenias y trombopenias. De forma más rara pueden verse reacciones alérgicas severas. Están descritos la aparición de anticuerpos anti nucleares y anti-dsDNA con la aparición de lesiones lupus-like en piel, así como psoriasis paradójica.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa. Infección activa grave o sepsis. Presencia de infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. Tuberculosis latente. Historia de infección severa recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes procedentes de áreas endémicas de tuberculosis o histoplasmosis. Pacientes con psoriasis concomitante con LES o EM. Más de 200 tratamientos de PUVA especialmente si han seguido tratamiento con ciclosporina. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

En caso de cirugías electivas el fármaco deberá suspenderse de 3 a 5 semi vidas del fármaco especialmente en diabéticos o en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infección.

Interacciones farmacológicas. no se han descrito interacciones con el metabolismo de otros fármacos. Debe tenerse en cuenta su uso concomitante con otros fármacos inmunosupresores por un incremento del riesgo de infecciones.

Posicionamiento.

Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Se posiciona en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.

Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCOAM. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). Existe adalimumab biosimilar y por tanto se considera 1ª línea de tratamiento.

Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 adalimumab ocupa la posición 9 de 15 fármacos analizados. Infliximab y todas las IL17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab y bimekizumab) y las IL23 (Risankizumab y guselkumab, pero no tildrakizumab) fueron mas efectivos.

7.4.1.4. CERTOLIZUMAB. (Cimzia®)

Fármaco anti-TNF formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El certolizumab pegol reconoce y neutraliza el TNF- α humano, soluble y unido a membrana. Adultos candidatos a tratamiento sistémico, tiene indicación en artritis psoriásica y está aprobado en mujeres embarazadas.

Posología. Dosis inicial recomendada para pacientes con psoriasis 400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. La dosis de mantenimiento es de 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis de 400 mg cada 2 semanas en los pacientes con una respuesta insuficiente. La respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 16 primeras semanas de tratamiento.

Eficacia según ensayos clínicos: Los ensayos aleatorizados de fase 3 respaldan CIMPASI-1 y CIMPASI-2, (234 adultos en CIMPASI-1 y 227 adultos en CIMPASI-2) a 400 mg de certolizumab pegol cada dos semanas, 200 mg de certolizumab pegol cada dos semanas (tras una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4) o placebo cada dos semanas. Las tasas de respuesta PASI 75 en CIMPASI-1 fueron del 76, 67 y 7 por ciento, para dosis de 400 mg, 200 mg y placebo respectivamente. En CIMPASI-2, las tasas de respuesta fueron del 83%, 81% y 12%, respectivamente. Las respuestas a certolizumab pegol se mantuvieron durante 48 semanas.

Efectos adversos y recomendaciones de uso. Los efectos adversos mas frecuentes son la nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y cefaleas. No se han reportado infecciones

oportunistas y las infecciones graves son raras. Por efecto de clase, reportados en todos los antiTNF, lo mas frecuente son las infecciones virales y bacterianas. Otras menos frecuentes son las infecciones bacterianas graves (sepsis), tuberculosis o infecciones fúngicas. Los linfomas asociados al uso de certolizumab pegol son muy infrecuentes, Otros efectos adversos más raros son las reacciones alérgicas y los síndromes lupus-like. Se han descrito brotes iniciales y empeoramiento de los ya existentes de esclerosis múltiple, empeoramiento de la función cardíacas en insuficiencia cardíaca congestiva grado III y IV de la NYHA y la aparición de psoriasis paradójica.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa. Infección activa grave o sepsis. La presencia de infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA.
- **Contraindicaciones relativas.** Tuberculosis latente. Historia de infección severa recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes procedentes de áreas endémicas de tuberculosis o histoplasmosis. Pacientes con psoriasis concomitante con LES o EM. Mas de 200 tratamientos de PUVA especialmente so han seguido tratamiento con ciclosporina. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

En caso de cirugías electivas el fármaco deberá suspenderse de 3 a 5 semi vidas del fármaco especialmente en diabéticos o en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infección.

Interacciones con fármacos. No se han descrito interacciones con fármacos por su metabolismo, si en caso de usarse de forma concomitante con otros fármacos inmunosupresores puede incrementar el riesgo de infección.

Posicionamiento.

Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Se posiciona en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.

Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCAM. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de certolizumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.

Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 adalimumab ocupa la posición 10 de 15 fármacos analizados. Infliximab, adalimumab, todas las IL17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab y bimekizumab) y las IL23 (Risankizumab y guselkumab, pero no tildrakizumab) tuvieron mayor tasa de respuesta PASI90.

7.4.2. Inhibidores de IL17.

7.4.2.1. BRODALUMAB (Khynteum®)

Anticuerpo monoclonal humano que se une de manera selectiva al receptor de la interleuquina 17. Este medicamento bloquea la actividad de la IL-17. Tiene indicación en adultos com psoriasis moderada severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico. No tiene indicación en edad pediátrica ni en artritis psoriásica.

Posología. Administración subcutánea. En pacientes con psoriasis la dosis recomendada es de 210 mg por inyección subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg cada 2 semanas. En los

pacientes que no muestren una respuesta tras 12 a 16 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento.

Eficacia según ensayos clínicos: La eficacia y seguridad del brodalumab fue evaluada en 3 ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 y AMAGINE-3) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los ensayos AMAGINE-2 y AMAGINE-3 también fueron controlados con un comparador activo: ustekinumab. Brodalumab produjo una respuesta PASI 75 a las 12 semanas del 83 -86%, superior a la alcanzada con placebo (3-7%). Un 76-79% de los pacientes alcanzaron una respuesta de 0 o 1 (blanqueamiento o afectación mínima) en la sPGA frente a un 1-4% con placebo. Brodalumab comparado con ustekinumab ha mostrado superioridad en el porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 100 a las 12 semanas. Este efecto se mantuvo a lo largo de las 52 semanas de tratamiento, evaluado mediante el porcentaje de pacientes con sPGA 0-1. El tratamiento con brodalumab ha demostrado una rápida reducción de los síntomas y signos de la psoriasis y el tiempo medio para alcanzar PASI 75 con la dosis estándar de 4 semanas, el doble de rápido en comparación con ustekinumab. De modo que el PASI 75 a las 2 semanas osciló entre el 20% y el 25% con brodalumab, 0% a 0,6% con placebo y 3% a 3,5% con ustekinumab.

Efectos adversos y recomendaciones de uso. A pesar de ser un inhibidor del receptor de la IL17A la evidencia actual sugiere que tiene un perfil de seguridad similar al observado en inhibidores de la IL17A como son el secukinumab e ixekizumab. Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$ de los pacientes) incluyen infecciones como gripe, fúngicas (incluyendo tiña pedis, pitiriasis versicolor y tiña inguinal), neutropenia, dolor de cabeza, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, artralgias, mialgias, fatiga y reacciones en el punto de inyección. Durante el desarrollo clínico del fármaco hubo 4 suicidios y 10 tentativas de suicidio/comportamientos depresivos en los estudios en fase II y III del total de 4464 pacientes incluidos. Por tiempo de seguimiento ajustado la tasa de estos eventos adversos es comparable entre brodalumab y ustekinumab tras 52 semanas de seguimiento. Actualmente no se ha podido establecer una relación clara entre el tratamiento con brodalumab y el aumento del riesgo de ideaciones suicidas y alteraciones del comportamiento.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección activa grave.
- **Contraindicaciones relativas.** Depresión e historia de comportamientos suicidas. Embarazo y lactancia. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Respecto a las cirugías no hay datos que nos indiquen la discontinuación del fármaco en caso de cirugía, su suspensión deberá decidirse en base a factores individuales como es el riesgo quirúrgico, las características del paciente y la severidad de la psoriasis, entre otros.

Interacciones farmacológicas. No existen interacciones. Su uso en terapia combinada con otros fármacos inmunomoduladores no ha sido estudiada.

Posicionamiento.

Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Se posiciona en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.

Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCOAM. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las

terapias más eficientes para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de brodalumab y por tanto no se considera 1^a línea de tratamiento.

Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 brodalumab ocupa la posición 6 de 15 fármacos analizados. Infliximab, los fármacos anti-IL17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab) y el anti-IL23 risankizumab tuvieron tasa de respuesta PASI90 superior en los ensayos clínicos.

Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS): Es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, brodalumab podría ser una opción terapéutica.

7.4.2.2. SECUKINUMAB (Cosentyx®)

Anticuerpo de tipo IgG1/κ monoclonal íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A (IL-17A). Actúa dirigiéndose a IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17. Tiene indicación en adultos con psoriasis moderada severa candidatos a tratamiento sistémico. Psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes > 6 años candidatos a tratamientos sistémicos. Adultos con artritis psoriásica activa y respuesta inadecuada o intolerantes a FAME.

Posología. En psoriasis en placa en adultos La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. De acuerdo a la respuesta clínica, una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 2 semanas puede proporcionar un beneficio adicional para pacientes con un peso corporal de 90 kg o superior. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg. En psoriasis en población pediátrica la dosis recomendada está basada en el peso corporal (Tabla 1) y se administra por inyección subcutánea inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 75 mg se administra en una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra en una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Peso corporal en el momento de la dosis	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*se puede aumentar a 300 mg)

Eficacia según ensayos clínicos. La eficacia de secukinumab se ha evaluado en un total de 10 ensayos clínicos fase 2 y 3, que incluyeron 3430 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los 4 estudios principales evaluaron la eficacia de secukinumab en la inducción de remisión a las 12 semanas del inicio del tratamiento y generaron datos de mantenimiento del efecto a semana 52. Dos estudios fase 3 adicionales evaluaron diferentes pautas de mantenimiento. Ambas dosis de

secukinumab 150mg y 300mg fueron superiores a placebo en las dos variables primarias de evaluación, respuesta PASI 75 (69,2% y 79,4%, respectivamente, vs. 4,2% en placebo) y respuesta IGA 0/1 a la semana 12 (51,4% y 65%, respectivamente, vs. 2,2% en placebo). Igualmente, ambas dosis fueron significativamente superiores a etanercept.

Efectos adversos y recomendaciones de uso. Pueden verse incrementadas las infecciones del tracto respiratorio superior, en la mayoría de los casos infecciones leves o moderadas que no requieren la suspensión del tratamiento. Las candidiasis cutáneas y mucosas son más frecuentes, este es un defecto de clase presentado por su mecanismo de acción, en la mayoría de los casos estas suelen responder a tratamiento convencional y no requieren la retirada del fármaco. La neutropenia es un efecto adverso raro que se presentó en los ensayos clínicos en el 0.3% de un total de 5181 pacientes incluidos en el estudio. La mayoría de los casos son neutropenias transitorias, reversibles y leves. Puede exacerbar brotes de enfermedad de Crohn por lo que en pacientes con ambas enfermedades de forma concomitante se recomienda considerar otra alternativa terapéutica.

- **Contraindicaciones absolutas.** Reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Infecciones activas graves.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. Enfermedad inflamatoria intestinal.

No hay estudios realizados en pacientes post-quirúrgicos en tratamiento con secukinumab sin embargo, la evidencia en vida real nos sugiere que no existen complicaciones perioperatorias asociadas al uso del fármaco en pacientes post-operados. La decisión de suspender o no el fármaco en caso de cirugía deberá tomarse en base a características individuales del paciente como el riesgo de infección, la complejidad quirúrgica y el riesgo de empeoramiento de la psoriasis.

Interacciones farmacológicas. Para la psoriasis en placa su uso combinado con otros agentes inmunomoduladores o fototerapia no ha sido estudiado. La IL-17 no tiene efecto directo sobre la expresión del citocromo P450. El efecto antiinflamatorio de la molécula si puede influenciar en los niveles de este y así puede tener interacciones con las medicaciones cuyas dosis que sean dependientes de este citocromo, especialmente con la warfarin, por lo que sería adecuado hacer una monitorización previa de los valores de INR al inicio de Secukinumab.

Posicionamiento.

- Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Posiciona a secukinumab en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCAM. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de secukinumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 secukinumab ocupa la posición 5 de 15 fármacos analizados. Únicamente infliximab, los fármacos anti-IL17 (ixekizumab, bimekizumab) y el anti-IL23 risankizumab tuvieron tasa de respuesta PASI90 superior en los ensayos clínicos.

- Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS): Es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, secukinumab puede ser una opción terapéutica.

7.4.2.3. IXEKIZUMAB (Taltz®)

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) dirigido contra las IL-17A e IL-17A/F. Tiene indicación en adultos con psoriasis moderada-severa candidatos a tratamiento sistémico. Psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes > 6 años candidatos a tratamientos sistémicos. Adultos con artritis psoriásica activa y respuesta inadecuada o intolerantes a FAME.

Posología. Psoriasis en placas en adultos: La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años) No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años. Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg. La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal de los niños	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (dos inyecciones de 80 mg)	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Eficacia según ensayos clínicos: UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3. El estudio UNCOVER-1 incluyó un total de 1.296 pacientes, aleatorizados a recibir ixekizumab 80 cada 2 semanas, cada 4 semanas o placebo durante 12 semanas. A las 12 semanas las tasa de PASI 75 fue del 89% para la dosis de 80 mg cada 2 semanas, 83% para la dosis de cada 4 semanas y 4% para placebo. El estudio UNCOVER-2 incluyó un total de 1.224 pacientes, aleatorizados a recibir placebo o ixekizumab (80mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160mg) o etanercept (50 mg dos veces por semana), durante 12 semanas. Las tasas de PASI 75 fueron de 90% para ixekizumab cada 2 semanas, 78% para ixekizumab cada 4 semanas, 42% para etanercept y 2% para placebo.

Efectos adversos y recomendaciones de uso. Eventos adversos frecuentes ($\geq 10\%$ de los pacientes) reacciones en el punto de inyección tipo eritema y dolor, infecciones de tracto respiratorio superior la mayoría de ellas leves y que no requirieron la suspensión del tratamiento. Eventos adversos infrecuentes (1–10% de los pacientes) incluyen dolor oro-faríngeo, náuseas, infecciones fúngicas (las más frecuentes candidiasis leves que no suelen requerir la retirada del fármaco, se trata de un efecto de clase debido al mecanismo de acción del fármaco) e infecciones mucocutáneas por virus herpes simple.

Contraindicaciones absolutas. Reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Infecciones activas graves.
Contraindicaciones relativas. Embarazo y lactancia. Enfermedad inflamatoria intestinal.

En caso de cirugía no hay consenso respecto al manejo del fármaco, la suspensión del mismo debe realizarse teniendo en cuenta factores individuales como el tipo de cirugía o la gravedad de la psoriasis.

Interacciones farmacológicas. No se han observado interacciones con el uso conjunto de metotrexato o corticoides sistémicos en los pacientes con artritis psoriásica tratados con ambos fármacos. Para la psoriasis en placa su uso combinado con otros agentes inmunomoduladores o fototerapia no ha sido estudiado.

Posicionamiento.

- Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: Posiciona a ixekizumab en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCOG. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de ixekizumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 ixekizumab ocupa la posición 3 de 15 fármacos analizados. Únicamente infliximab y el anti-IL17 bimekizumab tuvieron tasa de respuesta PASI90 superior en los ensayos clínicos.
- Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS): Es una alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, ixekizumab puede ser una opción terapéutica.

7.4.2.4. BIMEKIZUMAB (Bimzelx®)

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente y con alta afinidad a la citocina IL-17 (IL-17A, IL-17F e IL-17AF) y bloquea así su interacción con el complejo receptor IL-17RA/IL-17RC. Se presenta en jeringas o plumas precargadas que contienen 160 mg de bimekizumab en 1 ml de solución inyectable de administración subcutánea. Está indicado en adultos candidatos a tratamiento sistémico, adultos con artritis psoriásica activa y respuesta inadecuada o intolerantes a FAME.

Posología. La dosis recomendada de bimekizumab es de 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en las semanas 0, 4, 8, 12 y 16 y a partir de entonces, cada 8 semanas. Las inyecciones se deben administrar en localizaciones anatómicas diferentes. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado mejoría al cabo de 16 semanas. En algunos pacientes con un peso corporal ≥ 120 kg que no hayan logrado un aclaramiento completo de la piel en la semana 16, la administración de 320 mg cada 4 semanas después de la semana 16 podría seguir mejorando la respuesta al tratamiento.

Eficacia según ensayos clínicos: El estudio BE READY se diseñó para demostrar superioridad de bimekizumab sobre placebo. Los resultados de las variables de eficacia fueron favorables a bimekizumab: PASI 90 (diferencia del 89,6% bimekizumab vs. placebo) El mantenimiento de la eficacia se demostró en la semana 56, PASI 90 del 88,8% en la semana 56 (90,1% en la semana 16).

El estudio BE SURE se diseñó para demostrar superioridad sobre adalimumab. El PASI 90 con bimekizumab en la semana 16 fue un 39% más alto en comparación con adalimumab.

Efectos adversos y recomendaciones de uso. El perfil de seguridad a corto plazo está en línea con el perfil de seguridad esperado para un anti- IL-17A e IL-17F. No se identificaron nuevos problemas de seguridad con el mantenimiento de la respuesta (hasta la semana 56) con la dosificación continua de bimekizumab versus la retirada de bimekizumab. Los EA notificados con más frecuencia (al menos un 1% más que en el grupo de placebo) fueron las infecciones (20,4% BKZ frente a 6,6% placebo), principalmente nasofaringitis (9,4%) y candidiasis oral (7,6%). También se informaron faringitis, foliculitis, tiña del pie, candidiasis orofaríngea y dolor de cabeza. A más largo plazo, los EA notificados con mayor frecuencia con BKZ fueron infecciones, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos gastrointestinales. Las infecciones oportunistas fueron principalmente eventos fúngicos localizados. La mayoría de las infecciones consistieron en infecciones de las vías respiratorias altas de intensidad leve o moderada. Hubo tasas más altas de candidiasis oral y orofaríngea en los pacientes tratados con bimekizumab. Otras EA de interés con bimekizumab fueron la neutropenia, eventos neuropsiquiátricos, reacciones en el lugar de la inyección y elevación de las enzimas hepáticas. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron bajas.

- **Contraindicaciones absolutas.** En pacientes con infecciones clínicamente relevantes. Reacciones de hipersensibilidad al fármaco.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Interacciones farmacológicas. No se han observado interacciones farmacológicas.

Posicionamiento.

- Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020: No incluye Bimekizumab porque esta guía se publicó antes de su autorización por la EMA.
- Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCO. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de bimekizumab y por tanto no se considera 1.^a línea de tratamiento.
- Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 bimekizumab ocupa la posición 2 de 15 fármacos analizados. Únicamente infliximab tuvo tasa de respuesta PASI90 superior en los ensayos clínicos.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS: Bimekizumab se puede considerar una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, en segunda línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada a grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos y que sean candidatos a tratamiento sistémico.

7.4.3. ANTI IL 12/23: USTEKINUMAB (STELARA®)

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleuquinas 12 y 23. Inhibe la unión de éstas al receptor presente en los linfocitos T naive, interrumpiendo las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son

centrales en la psoriasis. Está indicado en psoriasis moderada severa. Tiene indicación en artritis psoriásica. Actualmente ya existe biosimilar de esta molécula que estará a nuestra disposición el año próximo.

Posología: Se administra por vía subcutánea. En la fase de inducción se administran 45 mg la semana 0 y 4, y en mantenimiento 45 mg cada 12 semanas. En el caso de pacientes con peso superior a 100 kg, se aumenta la dosis a 90 mg, tanto en inducción como en mantenimiento. En niños si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de Ustekinumab por kg de peso corporal.

Eficacia según ensayos clínicos. Para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, Ustekinumab resultó más eficaz que el placebo en dos estudios principales en los que participaron un total de 1996 adultos (PHOENIX 1 y 2). En más de la mitad de estos pacientes, otros tratamientos de la psoriasis no habían dado buenos resultados, no habían sido bien tolerados o no se podían administrar. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de pacientes con una mejora mínima del 75 % en la puntuación PASI al cabo de 12 semanas. Si se consideran conjuntamente los resultados de los dos estudios principales, el 69 % de los pacientes que recibieron Ustekinumab alcanzaron PASI 75 en comparación con alrededor del 3 % de aquellos a quienes se administró placebo. Los resultados a más largo plazo de estos estudios demostraron que, con el tratamiento continuo durante 5 años, la mejora de los síntomas con Ustekinumab se mantiene. La afectación ungueal presentó una mejoría del NAPSÍ DEL 25% a las 12 semanas y de una 50% a las 24 semanas en un subanálisis del ensayo PHOENIX1.

Efectos adversos y precauciones de uso: No se ha demostrado mayor incidencia de infecciones en pacientes tratados con ustekinumab frente a placebo. Los pacientes con tuberculosis latente que recibieron quimioprofilaxis previa al tratamiento con ustekinumab no desarrollaron tuberculosis durante el tratamiento.

- **Contraindicaciones absolutas:** Infecciones activas clínicamente importantes.
- **Contraindicaciones relativas:** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Embarazo o lactancia. Historia previa de neoplasia maligna.

En caso de cirugía mayor electiva con riesgo alto de complicaciones infecciosas se recomienda última dosis de ustekinumab 15 semanas antes de la cirugía y reiniciarlo tras la misma si no hay evidencia de infección.

Posicionamiento:

- Guía Europea EADV Euro-Gui-Derm 2020 se trataría de un medicamento de segunda línea. Cuando tratamientos convencionales han fallado y no son efectivos otros
- Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCOAM. Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de ustekinumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- Meta-análisis en red Cochrane 2022: En términos de respuesta PASI90 ustekinumab ocupa la posición 8 de 15 fármacos analizados. Infliximab, bimekizumab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab, secukinumab, brodalimumab y adalimumab obtuvieron tasa de respuesta PASI90 superior en los ensayos clínicos.

7.4.4. ANTI-INTERLEUQUINA 23

Son anticuerpos monoclonales humanos que se unen selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23). La concentración de IL-23 está elevada en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. Funcionan bloqueando la acción de la IL-23, citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, inhiben la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

7.4.4.1. TILDRAKIZUMAB (Ilumetri®)

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la subunidad p19 de la interleucina-23 (IL-23) e inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias con un impacto limitado en el resto del sistema inmunológico. Indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a terapia sistémica. No tiene indicación en el momento actual en artritis psoriásica ni en población pediátrica.

Posología: se administró como inyección de 100 mg en la semana 0 y 4 en la fase de inducción y luego cada 12 semanas para el mantenimiento

Eficacia según ensayos clínicos: En el estudio reSURFACE 1, 772 adultos con psoriasis en placas de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente a recibir tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg o placebo en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, cada 12 semanas. Después de 12 semanas, el 62, 64 y 6 por ciento de los pacientes de los grupos de 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente, alcanzaron un PASI 75. El ensayo reSURFACE 2 asignó aleatoriamente 1090 pacientes a grupos similares más un grupo de etanercept. Después de 12 semanas, el 66, el 61, el 6 y el 48% de los pacientes de los grupos de 200 mg de tildrakizumab, 100 mg de tildrakizumab, placebo y etanercept, respectivamente, alcanzaron un PASI 75. Tildrakizumab demostró superioridad frente a placebo en la fase 3 del programa reSURFACE. El 63% de los pacientes lograron una respuesta de PASI 75 en la semana 12 y el 78% a la semana 28. Más del 92% de los pacientes que habían respondido a tildrakizumab, dentro de las 28 semanas, mantuvieron una respuesta de PASI 75 hasta las 64 semanas.

Efectos adversos. Su perfil de seguridad es manejable y similar al de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, siendo en general bien tolerado y con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. La incidencia de infecciones graves, neoplasias y eventos cardiovasculares adversos importantes observados en los ensayos clínicos fue baja y similar en todos los grupos de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor en la zona de inyección y dolor de espalda. Las infecciones son los eventos adversos más frecuentes y graves con tildrakizumab.

- **Contraindicaciones absolutas:** Infecciones activas clínicamente importantes
- **Contraindicaciones relativas:** infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Embarazo/lactancia. Tildrakizumab no afecta la farmacocinética de otros medicamentos. No tiene indicación en población pediátrica.

Debido al mecanismo de acción de tildrakizumab la probabilidad que se produzcan trastorno en la cicatrización de las heridas es baja. Los pacientes sometidos a cirugía deben ser examinados de cerca para detectar infecciones y se recomienda programar las operaciones para que no caigan dentro del periodo de la siguiente dosis con tildrakizumab.

Posicionamiento

- **Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020:** Posiciona a tildrakizumab en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional. También en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **Informe de Posicionamiento terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) 2019:** Financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF.
- **Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.^a línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de tildrakizumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- **Meta-análisis en red Cochrane 2022:** En términos de respuesta PASI90 tildrakizumab ocupa la posición 9 de 15 fármacos analizados. Infliximab, bimekizumab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab, secukinumab, brodalimumab y adalimumab obtuvieron tasa de respuesta PASI90 superior en los ensayos clínicos.

7.4.4.2. GUSELKUMAB (Tremfya®)

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal de IgG1 lamda (IgG1λ) humano que se une a la subunidad p19 de la IL-23. Se cree que el mecanismo de acción en la psoriasis implica la inhibición de la señalización de la IL-23. Está indicado en psoriasis moderada-severa en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Tiene indicación en artritis psoriásica y no tiene indicación en edad pediátrica.

Posología: La dosis recomendada de Guselkumab de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Eficacia según ensayos clínicos: Guselkumab fue eficaz para la psoriasis en ensayos aleatorizados de fase 3. En el ensayo VOYAGE 1, de 48 semanas de duración, 837 adultos con psoriasis en placas de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1:2 a guselkumab (100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas), placebo (administrado en las semanas 0, 4 y 12) seguido de guselkumab (100 mg en las semanas 16 y 20, y luego cada 8 semanas), o adalimumab (80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1, y luego 40 mg cada 2 semanas). En la semana 16, más pacientes tratados con guselkumab alcanzaron un PASI 90 que los pacientes de los grupos de adalimumab o placebo (73%, 50% y 3%, respectivamente). Guselkumab siguió siendo más eficaz que adalimumab después de 48 semanas. Los efectos adversos fueron comparables entre los grupos.

Efectos adversos: En general, guselkumab fue bien tolerado en los ensayos clínicos sobre psoriasis. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior y, con menor frecuencia, gastroenteritis, herpes, cefalea, diarrea, urticaria y artralgias. No se ha visto

infecciones específicas relacionadas con el tipo de mecanismo de acción.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infecciones activas clínicamente relevantes, como la tuberculosis activa.
- **Contraindicaciones relativas:** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Mujer embarazada o en período de lactancia (por falta de experiencia).

No interacciona con otros medicamentos.

La decisión de interrumpir el tratamiento antes de la cirugía debe basarse en factores individuales como el tipo y riesgo de procedimiento quirúrgico, las características del paciente y el riesgo de infección individual. En caso de continuar el tratamiento, es mejor realizar el procedimiento entre dos dosis.

Posicionamiento

- **Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020:** Posiciona a tildrakizumab en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional. También en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **IPT Tremfya® 2022:** - Alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Adicionalmente se restringe su uso al tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
- **Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de tildrakizumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022:** concluyen estaría a la hora de alcanzar PASI 90 posicionado tras bimekizumab, IFX, Ixekizumab, y risankizumab.

7.4.4.3. RISANKIZUMAB (Skyrizi®)

Risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la citocina interleuquina 23 (IL-23) humana, sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias. Tiene indicación para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia. Tiene indicación para artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. No tiene indicación en población pediátrica.

Posología: La dosis recomendada de risankizumab es de 150 mg en la semana 0 y en la semana 4, y luego cada 12 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no

hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Eficacia según ensayos clínicos. La eficacia y seguridad de risankizumab se ha evaluado en 2. 109 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave y candidatos a tratamiento sistémico, en cuatro estudios pivotaes de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los estudios ULTIMMA-1, ULTIMMA-2 e IMMANCE, En la semana 16, las respuestas PASI 90 fueron del 75,3% y 74,8% con el tratamiento con risankizumab, del 4,9% y 2,0% con placebo y 42,0% - 47,5% con ustekinumab, en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, respectivamente.. De los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16, el 88,4 % (398/450) mantuvo la respuesta en la semana 52.

Efectos adversos: Los más comunes con risankizumab fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, las infecciones víricas del tracto respiratorio superior, la cefalea y la artralgia, que ocurrieron en más de un 2% de los pacientes a las 16 semanas y en algo más del 5% a las 52 semanas. No hubo casos de *tuberculosis* activa, ni reactivación de *tuberculosis* latente, en los pacientes tratados con *risankizumab*. Único fármaco biológico que se ha estudiado la no reactivación de TBC en pacientes con TBC latente sin quimioprofilaxis. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después del tratamiento.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infecciones activas clínicamente importantes.
- **Contraindicaciones relativas:** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Mujer embarazada o en período de lactancia.

Cirugía: La decisión de interrumpir el tratamiento antes de la cirugía debe basarse en factores individuales como el tipo y riesgo de procedimiento quirúrgico, las características del paciente y el riesgo de infección individual. En caso de continuar el tratamiento, es mejor realizar el procedimiento entre dos dosis.

No interacciona con otros medicamentos.

Posicionamiento:

- **Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020:** Posiciona a risankizumab en 1ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada severa en los que la severidad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional. También en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) 2020.** Financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de antiTNF esté contraindicado. En la selección entre risankizumab y sus alternativas terapéuticas, se deberán considerar criterios de eficiencia.
- **Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de tildrakizumab y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022:** Concluyen estaría a lo hora de alcanzar PASI 90 posicionado tras bimekizumab, IFX.

7.4.5. MOLECULAS PEQUEÑAS:

En farmacología y bioquímica, una *molécula pequeña* es un compuesto orgánico de bajo peso molecular que por definición no es un polímero.

7.4.5.1. APREMILAST (OTEZLA®)

Apremilast (APR) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-4. Esta inhibición provoca un aumento del AMPc intracelular, lo que conduce a una reducción en la síntesis de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, factor TNF alfa, IL -23) y una estimulación de la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10). Autorizada para el uso para artritis psoriásica y psoriasis desde 2014 y actualmente para úlceras en la enfermedad de Behcet.

Posología: La introducción del fármaco es progresiva hasta alcanzar la dosis de 30 mgrs cada 12 horas.

Día	Dosis de la mañana	Dosis de la noche	Dosis diaria total
1	10mg (rosa)	No tome la dosis	10mg
2	10mg (rosa)	10mg (rosa)	20mg
3	10mg (rosa)	20mg (marrón)	30mg
4	20mg (marrón)	20mg (marrón)	40mg
5	20mg (marrón)	30mg (beige)	50mg
6 en adelante	30mg (beige)	30mg (beige)	60mg

Eficacia según ensayos clínicos: La eficacia de APR se basa en dos ensayos clínicos fase 3 aleatorizado doble ciego y controlados con placebo que son los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2. Se alcanzó una respuesta PASI 75 a las 16 semanas con apremilast en el 33,1 % y 28,8% respectivamente, frente al 5,3 % y 5,8% en la rama de placebo. Se alcanzo un PASI 90 en el 9,8% y 8,8% en cada ensayo frente al 0,4 % y 1,5% del placebo.

Es una opción adecuada en localizaciones especiales (uñas, cuero cabelludo y palmoplantar). En psoriasis ungueal lo demuestra, el estudio en práctica clínica real LAPIS-PSO, donde se observa que a los 4 meses de tratamiento con apremilast, un 62% de los pacientes había alcanzado una respuesta NAPSÍ 50. En psoriasis de cuero cabelludo el 43,4% de los pacientes con psoriasis del cuero cabelludo moderada-grave tratados con apremilast alcanzaron el objetivo primario (definido como la reducción de al menos 2 puntos en la Scalp Physician Global Assessment) a las 16 semanas frente al 13,8% de los pacientes tratados con placebo. También se aprecia una disminución rápida del prurito. Por último, la administración de apremilast en combinación con otros fármacos sistémicos, biológicos o fototerapia, ha demostrado una relativa seguridad y eficacia en pacientes con una psoriasis en placas mal controladas, aunque estas combinaciones todavía no están consensuadas.

Con respecto a las comorbilidades se ha visto que no hay beneficio en inflamación/ateromatosis grandes vasos. Si en el inicio de alteraciones cardio metabólicas. En la semana 16, se observaron reducciones potencialmente beneficiosas en interleucina 1 β , actualmente postulan que la inhibición de la IL-1 β como una de las vías más prometedoras en la prevención de la enfermedad cardiovascular. A la semana 52 se detecta un aumento de la apolipoproteína A1 (ateroprotectora). También puntuar

que, aunque no hay publicaciones científicas sobre el tema, sí que ha habido algunos comentarios en revistas médicas sobre la hipótesis de que los sujetos dependientes del alcohol tratados con apremilast reportarían una disminución del ansia por el alcohol y reportarían una cantidad significativamente menor de consumo de alcohol en condiciones naturales que aquellos tratados con placebo.

Efectos adversos: Efectos adversos leves a moderados, tales como diarrea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefalea. Generalmente, estos efectos desaparecen con el tiempo y no requieren la suspensión del tratamiento. Se debe monitorizar el peso en los pacientes, especialmente en aquellos que presenten un peso inferior al normal. Algunos pacientes pueden tener síntomas psiquiátricos con apremilast incluyendo depresión y pensamientos suicidas que requieren la interrupción del fármaco. Con el fin de minimizarlos, el tratamiento se inicia mediante una pauta escalonada.

El mecanismo de acción de apremilast no parece causar inmunosupresión asociada a un aumento de enfermedades malignas o a infecciones oportunistas.

No es necesario llevar a cabo exámenes de detección de infecciones latentes como la tuberculosis o la infección por el virus de la hepatitis B.

- **Contraindicaciones absolutas:** Embarazo, lactancia, infecciones agudas graves
- **Contraindicaciones relativas:** intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa. Neoplasias malignas o síndromes linfoproliferativos. Deterioro grave de la función renal. Depresión mayor e ideación suicida. Anorexia.

Hasta la fecha no hay evidencia de que el tratamiento continuo de apremilast de lugar a complicaciones perioperatorias.

Interacciones con drogas: Deben evitarse el uso con inductores potentes de la enzima P450. No hay interacción con anticonceptivos orales y metotrexate

Posicionamiento:

- **Guía Europea Euro-Gui-Derm 2020:** Posiciona a apremilast en 2ª línea de tratamiento biológico en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **IPT 2015** En base al modesto perfil de eficacia observado hasta la fecha, apremilast constituye una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas. En psoriasis palmoplantar podría considerarse su utilidad, incluso en primera línea. El posicionamiento en esta localización se determinará en un documento independiente.
- **Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de y por tanto no se considera 1ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022:** concluyen que estaría a la hora de alcanzar PASI 90 estaría por detrás de todos los tratamientos biológicos, pero mejor posicionado que acitretino y fumarato.

ROFLUMILAST

Es otra molécula pequeña del mismo grupo con mismo mecanismo de acción, aprobada para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque se está usando para la psoriasis y por ello se incluye en este protocolo, no está aprobado por la agencia española del medicamento.

Tiene estudios que lo avalan tanto a nivel de tratamiento oral (Efficacy and safety of oral roflumilast for moderate-to-severe psoriasis—a randomized controlled trial (PSORRO). The Lancet Regional Health-Europe 2023; 30:100639) así como en crema al 0,3% (Effect of Roflumilast Cream vs Vehicle Cream on Chronic Plaque Psoriasis. JAMA. 2022 Sep 20; 328(11): 1073–1084).

8. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN POBLACIONES ESPECIALES

8.1. Pacientes mayores de 65 años.

La experiencia acumulada con el uso de terapias biológicas es limitada en este grupo poblacional. La coexistencia de comorbilidades y/o requisitos de distinta índole de los ensayos clínicos aleatorizados hacen que esta población esté escasamente representada en estos estudios, con independencia de los límites de edad existentes en algunos ECA.

En una revisión sistemática reciente se analizaron los resultados de 18 trabajos (tres sub-análisis de ECA, cinco estudios de cohortes y 10 series de casos) sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con psoriasis moderada- grave mayores de 65 años. En general, la eficacia en este sub-grupo poblacional es muy similar a la encontrada en la población más joven. Sin embargo, en algunos de estos estudios se ha objetivado un incremento del riesgo para acontecimientos adversos (incluyendo los graves) en pacientes con más de 65 años, que sin embargo se ve superado por el del tratamiento sistémico clásico en esta población.

Los objetivos terapéuticos en los pacientes mayores de 65 años deben ser los mismos que los propuestos para la población general. Lo mismo debe considerarse para la indicación y selección de las terapias biológicas, aunque se deberá prestar especial atención a la gestión del riesgo.

Según fármacos: Infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab, bimekizumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab. Todos ellos tienen indicación en población mayor de 65 años.

8.2. Poblaciones especiales: pacientes pediátricos.

Actualmente, tienen indicación para el tratamiento de la psoriasis pediátrica etanercept, adalimumab, ustekinumab, ixekizumab y secukinumab. Los objetivos terapéuticos en pacientes pediátricos deben ser idénticos a los establecidos para población adulta, por lo que esta población debería poder beneficiarse, al igual que los adultos, de la terapia biológica sin demora, en especial teniendo en cuenta la ausencia de indicación aprobada de tratamientos no biológicos en la población pediátrica. En la elección terapéutica se debe tener muy en cuenta la conveniencia de la administración (frecuencia, número y dolor de las inyecciones), ya que puede ser determinante en la adherencia al tratamiento. Se están realizando ensayos clínicos aleatorizados en población pediátrica con psoriasis con guselkumab, brodalumab, tildrakizumab, certolizumab pegol, bimekizumab y risankizumab. Existen publicaciones de series de casos y estudios abiertos en pacientes pediátricos con infliximab y guselkumab.

Según fármaco:

- **Etanercept.** Psoriasis en placas crónica grave en niños ≥ 6 años y adolescentes con respuesta inadecuada o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.

Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 etanercept vs. placebo PASI 75 57% vs. 11% ($p < 0,001$) PASI 90 27% vs. 7% ($p < 0,001$) PGA 0/1 53% vs. 13% ($p < 0,001$). Sem 36 PASI 75 65%-68%

- **Adalimumab.** Psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes (≥ 4 años) con respuesta inadecuada o que no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapia.

Resultados de los ensayos clínicos: Sem 16 adalimumab vs. metotrexato PASI 75 58%-44% vs. 32% PhGA 0/1 61%-41% vs. 41%. Sem 36 adalimumab Todos respuesta adecuada

- **Ustekinumab.** Psoriasis en placas de moderada a grave en adolescentes (≥ 12 años) con respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 ustekinumab (dependiendo de la dosis) vs. placebo PASI 75 80,6%-78,4% vs. 10,8% ($p < 0,001$) PASI 90 61,1%-54,1% vs. 5,4% ($p < 0,001$) PhGA 0/1 69,4%-67,6% vs. 5,4% ($p < 0,001$). Sem 52 ustekinumab: Respuestas PASI mantenidas

- **Ixekizumab.** Psoriasis en placas de moderada a grave en niños ≥ 6 años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 ixekizumab vs. placebo PASI 75 89% vs. 25% ($p < 0,001$) PASI 90 78% vs. 5% ($p < 0,001$) PhGA 0/1 81% vs. 11% ($p < 0,001$). Sem 48 ixekizumab: Respuestas PASI mantenidas

- **Secukinumab.** Psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes (≥ 6 años) candidatos a tratamientos sistémicos.

Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 secukinumab (dependiendo de la dosis) vs. placebo PASI 75 77,5%-80% vs. 14,6% ($p < 0,001$) PASI 90 76,5%-72,5% vs. 2,4% ($p < 0,001$) IGA mod 2011 60%-70% vs. 4,9% ($p < 0,001$). Sem 52 secukinumab PASI 75 72,2%-85% PASI 90 75%-81,3% IGA mod 2011 72,2%-85%

8.3. Embarazo, lactancia y deseo gestacional

Las indicaciones de las fichas técnicas sobre el uso de terapias biológicas y otros datos relacionados en el embarazo y lactancia:

- Infliximab, Adalimumab, Etanercept. Usar si el beneficio supera al riesgo. No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales
- Certolizumab pegol. Usar durante el embarazo si es clínicamente necesario. Resultados similares a la población general.
- Brodalumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos. Sin evidencia de daño en animales
- Ixekizumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos. Los datos en animales sugieren la posibilidad de muerte neonatales.

- Secukinumab. Preferible evitar su uso. No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales.
- Bimekizumab. Preferible evitar su uso. No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales.
- Guselkumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos.
- Ustekinumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos.
- Tildrakizumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos.
- Risankizumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

El paso transplacentario de madre a hijo de los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) se produce a partir del 3º trimestre mediante la unión de su fragmento cristizable a los receptores neonatales para Fc de inmunoglobulinas (FcRn) en la placenta. Sin embargo, no todos los anti- cuerpos monoclonales demuestran la misma afinidad para unirse a estos receptores, por lo que su paso transplacentario puede ser distinto. Las IgG1 (adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab), IgG2 (brodalumab) e IgG4 (ixekizumab) probablemente atraviesen la placenta de un modo similar. Se han detectado niveles de infliximab y adalimumab en recién nacidos hasta seis meses después del nacimiento. Por otra parte, se ha descrito que etanercept tiene una menor afinidad por los FcRn. Certolizumab pegol (que carece de Fc), ha demostrado bajo o nulo paso transplacentario.

La experiencia acumulada con el uso de anti-TNF no ha encontrado un incremento de riesgo de teratogénesis o un impacto negativo en el pronóstico del embarazo (incluyendo infecciones maternas) . Estudios prospectivos con certolizumab pegol que incluyeron a más de 1.300 mujeres embarazadas no detectaron un aumento en el riesgo de malformaciones o muerte fetal. Estos datos han justificado la aprobación por parte de la European Medicines Agency (EMA) del mantenimiento de certolizumab pegol durante el embarazo y la lactancia cuando resulte clínicamente necesario.

En mujeres gestantes en tratamiento con fármacos biológicos, valorar la posibilidad de mantenerlos durante el 1º y 2º trimestre y evaluar con la paciente los riesgos y beneficios de continuar con ellos durante el 3º trimestre. Las pacientes tratadas con certolizumab pegol podrían usarlo durante todo el embarazo, si se considera clínicamente necesario.

Actualmente, ante la escasez de datos sobre brodalumab, ixekizumab, secukinumab , guselkumab, risankizumab, ustekinumab, bimekizumab y tildrakizumab, se recomienda plantear otras alternativas en las pacientes gestantes. En caso de haberse agotado dichas alternativas o considerarse más apropiado el uso o mantenimiento de estos fármacos, se decidirá de forma individualizada y consensuada con la paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio.

El deseo gestacional también debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones con el uso de terapias biológicas. Idealmente, las mujeres con psoriasis moderada-grave deberían planear el embarazo cuando estén

9. SEGUIMIENTO

9.1. Control de la respuesta / fracaso terapéutico

Una vez iniciado el tratamiento sistémico del paciente con psoriasis grave la primera revisión se realizará a las 4 semanas y luego al final de la fase de inducción (semana 16/24 según el tratamiento). Posteriormente se realizarán revisiones cada 12 semanas. En todas las revisiones se calculará PASI y se hará documento gráfico

Se realizará una primera analítica a los 3 meses del inicio del tratamiento (excepto con tratamientos sistémicos convencionales, en los que las analíticas son más frecuentes) y luego cada 12 meses para cribado de factores de riesgo cardiovascular (ver seguimiento de comorbilidades). Se harán con más frecuencia en pacientes que por el tratamiento o con determinadas morbilidades o por la clínica de los mismos, sea necesario.

Se considera fracaso terapéutico:

- Fracaso terapéutico primario: no se alcanza el objetivo terapéutico propuesto a las 16-24 semanas de tratamiento (fase de inducción)
- Fracaso terapéutico secundario: se pierde el objetivo terapéutico propuesto durante la fase de mantenimiento.
- Fallo de seguridad: se alcanza el objetivo terapéutico pero hay toxicidad relevante que obliga a la suspensión del tratamiento

En cuanto al mantenimiento de la respuesta:

- Los pacientes que alcanzan respuesta óptima /clínicamente adecuada, se consideran respondedores y mantendrán el tratamiento.
- Si se cumplen los objetivos establecidos de forma mantenida (6 meses-1 año) se puede desintensificar (reducir la dosis o largar el intervalo)
- Si el paciente con desintensificación mantiene el objetivo terapéutico se puede valorar la suspensión del tratamiento

9.2. Seguimiento de comorbilidades

Artritis psoriásica:

- Buscar activamente síntomas y signos de APs en pacientes con psoriasis mediante cuestionario PURE4 y exploración física con atención a signos de artritis periférica inflamatoria, la entesitis (tendón de Aquiles y fascia plantar), la dactilitis y el dolor inflamatorio axial:
- Anual en psoriasis leve
- Cada 6 meses en psoriasis modera grave y psoriasis con afectación ungueal y/o cuero cabelludo

Obesidad:

- Los pacientes con psoriasis moderada grave (candidatos a tratamiento sistémico) deben determinarse su estatus de obesidad anualmente: peso, talla, perímetro abdominal y calcular el BMI. Se les debe dar recomendaciones de vida saludable: dieta sana y ejercicio físico

Diabetes mellitus:

- En los pacientes con psoriasis moderada grave (candidatos a tratamiento sistémico) se debe realizar una analítica anual que incluya glucosa plasmática en ayunas y HbA_{1C} para despistaje de DM.
- Si ya está diagnosticado y se detecta HbA_{1C} ≥8% derivar a su médico para intensificar el control.

Síndrome metabólico:

- En pacientes con psoriasis moderada grave (pacientes candidatos a tratamiento sistémico) se determinará anualmente el estatus de obesidad (ver apartado obesidad) y se realizará analítica anual que incluya perfil lípidos, glucemia y así como medidas de PA

Enfermedad y riesgo cardiovascular:

- Prestar atención en consulta a síntomas y síntomas de enfermedad cardiovascular. Diagnóstico precoz de factores de riesgo cardiovascular (ver apartado síndrome metabólico)
- Hígado graso no alcohólico: En pacientes con psoriasis moderada grave (pacientes candidatos a tratamiento sistémico) que además presenten factores de riesgo de HGNA (HTA, dislipemia, obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico) se debe realizar una analítica anual que incluya GOT, GPT, GGT y FA.

Enfermedad inflamatoria intestinal:

- Preguntar específicamente por síntomas gastrointestinales en las consultas del paciente. Especial atención en pacientes en tratamiento con inhibidores de IL-17 y pacientes con antecedentes familiares de EII o personales de espondiloartritis.

Enfermedad renal:

- En pacientes con psoriasis moderada grave (pacientes candidatos a tratamiento sistémico) se debe realizar una analítica anual con creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático y sedimento de orina y determinación de PA. En pacientes con fármacos nefrotóxicos estas determinaciones deben ser más frecuentes

Cáncer:

- Los pacientes que han recibido PUVA de forma prolongada y ciclosporina deben ser revisados por el riesgo de cáncer de piel al menos 1 vez al año y deben evitar el exceso de exposición solar sin protección.
- Los pacientes con psoriasis deben someterse a los programas de cribado de cáncer según edad definidos para la población general (cervix, mama, colon y próstata)

Tuberculosis:

- A pesar de un cribado negativo previo, el paciente puede presentar una primoinfección durante el tratamiento. No está claro si se debe hacer un re-test y con qué frecuencia. Se realizará de forma personalizada en función de los síntomas del paciente y el perfil de riesgo epidemiológico.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; 34:2461–98.
- 2 Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021; 35:281–317.
- 3 Página 1 de 5 Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®). .
- 4 Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1445–86.
- 5 Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:432–70.
- 6 Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:161–201.
- 7 Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD–NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:1073–113.
- 8 Elmets CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:775–804.
- 9 Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD–NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:1029–72.
- 10 Ruta de Eficiencia Terapéutica. .
- 11 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022; 2022. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub5.

11. HISTÓRICO DE EDICIONES

Número de edición	Fecha de aprobación	Actualizaciones
1	13/12/2023	Primera edición

12. ANEXOS

ANEXO 1

Pruebas complementarias a realizar a pacientes con psoriasis moderada severa que van a iniciar tratamiento sistémico/biológico y en las visitas de seguimiento.

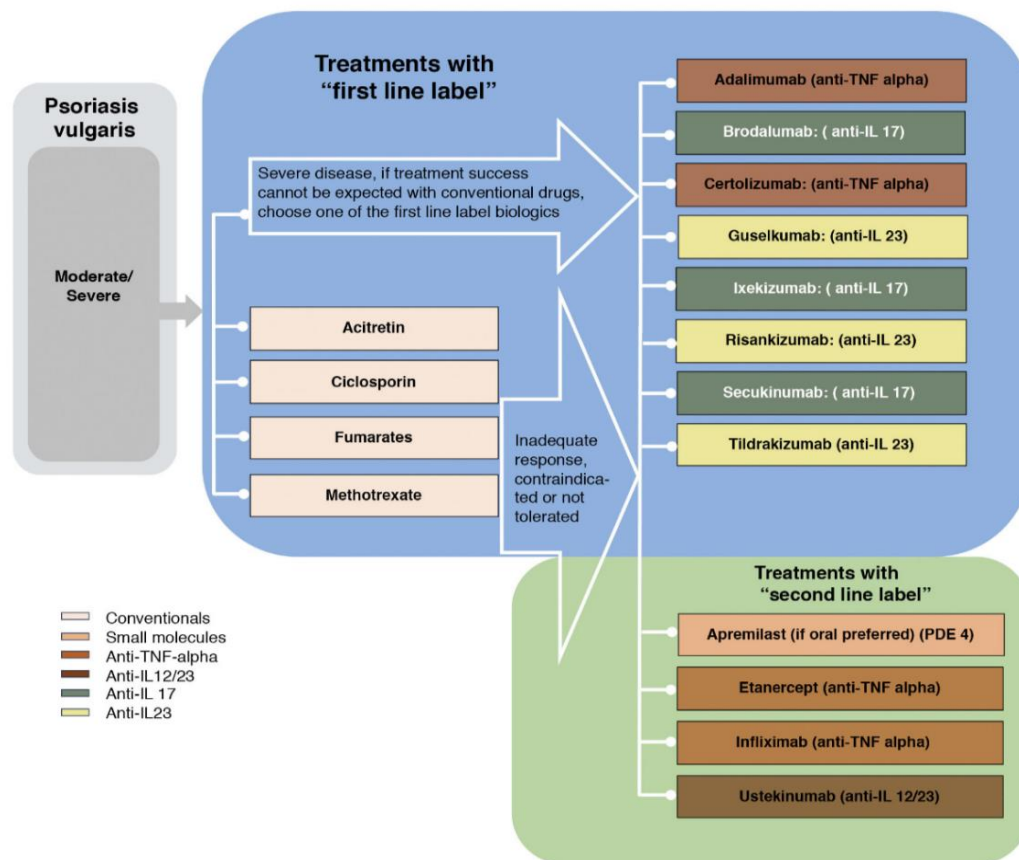
- Pruebas complementarias iniciales en pacientes con psoriasis moderada grave (candidato a tratamiento sistémico):
 - Hemograma
 - BQ (glucosa en ayunas, HbA1c, TG, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, GOT, GPT, GGT, FA, Creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático y sedimento de orina)
 - Serología VHB, VHC, VIH

- Rx tórax
- Mantoux/IGRAs
- Pruebas complementarias de seguimiento de comorbilidades::
 - Hemograma
 - BQ (glucosa en ayunas, HbA1c, TG, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, GOT, GPT, GGT, FA, Creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático y sedimento de orina)

Anexo 2.

Posicionamiento de fármacos para la psoriasis en primera o segunda línea de tratamiento según la

indicación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)



Nast A, Smith C, Spuls PI, *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020; **34**:2461–98

Anexo 3.

Metaanálisis en red de tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas.

Compara la eficacia y la seguridad de los agentes sistémicos no biológicos, las moléculas pequeñas y los productos biológicos autorizados para psoriasis moderada a grave. Proporciona una clasificación de estos tratamientos según su eficacia y seguridad. Se analizan todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) de tratamientos sistémicos en adultos mayores de 18 años con psoriasis en placas de moderada a grave, en cualquier fase del tratamiento, en comparación con placebo u otro agente activo. *Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 5. Art. No.: CD011535.*

